ÜBER DEN EINFLUSS VON TRAXYLOL AUF DIE HISTAMIN- UND 2-DESOXY-D-GLUCOSE STIMULIERTE MAGENSEKRETION

(UNTERSUCHUNGEN AM RATTENMAGEN)

Günter Proisl

1972

Aus der chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle

ÜBER DEN EINFLUSS VON TRASYLOL AUF DIE HISTAMIN- UND 2-DESOXY-D-GLUCOSE STIMULIERTE MAGENSEKRETION.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günter Proisl
aus
München
1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

I. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Welsch

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	PHYSIOLOGIE DER MAGENSEKRETION	3
	1. Die Basalsekretion	
	2. Stimulatorische Mechanismen der Magensekretion	
	a.) Die cephale Phase	
	b.) Die gastrische Phase	
	c.) Die intestinale Phase	
	3. Inhibitorische Mechanismen der Magensekretion	
	a.) gastrale Inhibition	
	b.) duodenale Inhibition	
	4. Synthese und Sekretion von Pepsin	
III.	PEPTISCHE ULCERATIONEN AM GASTROINTESTINALTRAKT	10
	1. Die Pathogenese des Ulcus pepticum	
	2. Klinische Methoden zur Unterscheidung der einzelnen Ulcustypen	
IV.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	16
	1. Methodik	
	a.) Tierpräparation	
	b.) Versuchsanordnung	
	c.) Bestimmungsmethoden	
	2. Ergebnisse	
V.	GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	43
VI.	DISKUSSION	45
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	48
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	49
	LEBENSLAUF	

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat die Therapie mit Antimetaboliten und Enzym-Inhibitoren in zunehmendem Maße an Bedeutung gewonnen. Auf Grund seiner Hemmspezifität kann man den Kallikrein-Trypsin-Inhibitor TRASYLOL zu dieser Substanzklasse zählen. Er vermag in pathologisch gesteigerte, proteolytische Prozesse regulierend einzugreifen. Der Proteasen-Inhibitor wurde zur Behandlung der akuten Pankreatitis von FREY 1953 in die Klinik eingeführt. Die Entdeckung der Hemmbarkeit weiterer Proteinasen durch TRASYLOL und ihre Beziehung zu bestimmten Krankheiten führte zu weiteren therapeutischen Konsequenzen.

TRASYLOL gehört zur Gruppe der in der Pflanzen- und Tierwelt weit verbreiteten Inhibitoren, deren allgemeine Aufgabe es ist, Gewebe vor dem Angriff fremder und eigener Proteasen zu schützen (124). TRASYLOL wird aus Rinderorganen gewonnen. Es ist ein basisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von etwa 6000, bestehend aus 16 verschiedenen, in einer Kette von 58 Gliedern angeordneten Aminosäuren (3). Nach parenteraler Applikation tritt es rasch aus den Gefäßen aus und verteilt sich im gesamten Extrazellulärraum. Die Plasmakonzentration sinkt innerhalb von 30 bis 60 Minuten auf die Hälfte ab, die Halbwertszeit der Elimination beträgt 120 bis 130 Minuten (6, 13, 85). Die biochemische Wirkung des Inhibitors kommt über eine reversible, von Konzentration und pH-Wert beeinflußte Bindung an Proteasen zustande. Ausgeschieden wird es in inaktiver Form über die Niere. Für eine Interpretation der bei pharmakologischen Untersuchungen über TRASYLOL erhobenen Befunde, wird man in erster Linie die enzyminhibitorische Wirksamkeit heranziehen. Es dürfte nicht zu bezweifeln sein, daß Proteasen in vielen biologischen Funktionsabläufen eine wesentliche Rolle spielen und daß TRASYLOL auf dem Wege der Inhibition in diese eingreifen kann (97). Nachdem bei der Pathogenese peptischer Ulcerationen am Magen und Duodenum die Dysregulation der Säure-Pepsinsekretion im Sinne der Hyperfunktion eine entscheidende Rolle spielt, wurden die vorliegenden Untersuchungen im

Hinblick auf die mögliche inhibitorische Wirkung von TRASYLOL auf die peptische Aktivität des Magensaftes durchgeführt.

II. PHYSIOLOGIE DER MAGENSEKRETION

1. Die Basalsekretion

Als Basal- oder Spontansekretion von Säure bezeichnet man jene Sekretion, die ohne jegliches Stimulans auftritt. Dabei wird individuell eine erhebliche Schwankungsbreite beobachtet. Durch Vagotomie und Antrektomie kommt die Basalsekretion zum Erliegen (71).

2. Stimulatorische Mechanismen der Magensekretion.

a. Die cephale Phase

Die cephale Phase wird ausschließlich durch den N.Vagus vermittelt und ist durch Vagotomie ausschaltbar.
Stimulierend wirken Geruch, Geschmack, Kau- und Schluckakt. Scheintrunk von Wasser ist nicht wirksam (105).
Ein indifferenter Stimulus, beispielsweise Schall, kann nach Pavlovs Gesetzen über die bedingten Reflexe allein wirksam werden, wenn er über längere Zeit zusammen mit einem der oben genannten physiologischen Stimuli Magensekretion hervorrief.
Im Experiment läßt sich durch Insulininjektion (23) oder Tolbutamidgaben (130) Magensekretion hervorrufen. Die durch diese Stoffe erzeugte Hypoglykämie führt über die Reizung der hypothalamischen Zentren des N.Vagus zur Stimulation der cephalischen Phase der Magensekretion. Eine weitere Möglichkeit vagale Aktivität auszulösen, besteht in der i.v. Applikation von 2-Desoxy-D-Glucose (2-DG). Diese Substanz verursacht Cytoglucopenie durch kompetitive Hemmung der Glucoseutilisation in den Ganglienzellen, und ruft auf diesem Weg über Impulse des N. Vagus Magensekretion hervor (68).
Umstritten ist ein weiterer cephaler Stimulationsmechanismus, der auf Grund tierexperimenteller Ergebnisse postuliert wurde. Impulse aus dorsalen Anteilen des Hypothalamus sollen auf humoralem Wege über die adenohypophysären Portalgefäße die Adenohypophyse und die

Nebennierenrinde, also letzlich durch Inkretion von Cortisol die Belegzellen zur Sekretion anregen. Eine direkte stimulierende Wirkung kommt dem Cortisol aber wohl nicht zu. Es scheint die Belegzelle gegenüber anderen Stimulantien zu sensibilisieren (98).

b. Die gastrische Phase der Magensekretion

Uvnäs postulierte 1942 als erster eine vagal-antrale Gastrinfreisetzung, die in der Folgezeit trotz vieler Untersuchungen umstritten blieb. Beweisend für die vagal-antrale Gastrinfreisetzung waren schließlich Versuche von Olbe (104, 102). Er studierte die Magensekretion von Hunden mit Pavlov-Pouches bei Scheinfütterung von Hypoglykämie vor und nach Resektion eines vagal innervierten Antrum-Pouches. Er fand, daß die Sekretion nach beiden Stimuli stark herabgesetzt aber nicht ausgelöscht war, nach Entfernung des Antrum als Quelle der Gastrinproduktion. Olbe (103) stellte fest, daß die Resektion des Bulbus doudeni und 3-4 cm des distalen Teils des Corpus ventriculi und Antrum eine weitere, jedoch nicht signifikante Herabsetzung der Magensekretion verursachte. Er betrachtete die resizierten Stellen als weitere Orte der Gastrinfreisetzung nach vagaler Reizung.

Neben diesem vagalen Gastrin-Release sind für die Auslösung der Magensekretion während der gastrischen Phase vor allem lokale Reflexe verantwortlich. Die Distension des säureproduzierenden Magenanteils nach Resektion des Antrum ruft Sekretion von Säure und Pepsin hervor (56). Der hohe Anteil von Pepsin im Magensaft unterstützt die Annahme, daß es sich dabei um einen vago-vagalen Reflex handeln muß. Lokale Reflexe welche vom Antrum ausgehen und hier von Bedeutung sind, sind die cholinergen Reflexe, welche Gastrin freisetzen. Mechanische und chemische Reize können diese Reflexe auslösen. Der einzige wirksame mechanische Reiz ist die Distension des Antrum (53). Die hierdurch stimulierte Gastrinfreisetzung wird bei pH-Werten im Antrum um 2 blockiert. Gut charakterisierte chemische Substan-

zen, die Gastrinfreisetzung hervorrufen, wenn sie örtlich appliziert werden sind Alkohole und Aminosäuren. Die Wirksamkeit der Alkohole ist an ihre Kettenlänge gebunden (41). Unter den Aminosäuren ist Glycin der stärkste Freisetzer von Gastrin (41). Ein weiteres starkes chemisches Agens für die Gastrinfreisetzung bei örtlicher Applikation ist Acetylcholin (53). Anästhetika hemmen bei lokaler Anwendung die Freisetzung von Gastrin durch den N.Vagus oder mechanische und chemische Reize (41, 115). Auf die acetylcholininduzierte Gastrinfreisetzung haben Lokalanästhetika keinen Einfluß.

c. Die intestinale Phase der Magensekretion

Pavlov beobachtete, daß bei Anwesenheit bestimmter Nahrungssubstanzen im Dünndarm die Magensekretion stimuliert wurde. Ivy et al. erbrachte den Beweis für die intestinale Phase als Stimulus der Magensekretion (79a). Dragstedt et al. untersuchten den Anteil der einzelnen Sekretionsphasen an der Gesamtsekretion und bestimmten den Anteil der intestinalen Sekretionsphase mit etwa 10% (37a). Es wird vermutet, daß die intestinale Sekretionsphase auf die Ausschüttung einer gastrinähnlichen Substanz aus der Dünndarmschleimhaut zurückzuführen ist, wenn diese mit Proteinen oder deren Spaltprodukten in Kontakt gelangt. Zu diesen Substanzen, welche vom Dünndarm aus Magensekretion hervorrufen können, gehören Wasser, Fleischextrakt, Peptone und Aminosäuren, Milch, Alkohol, Saponin und 10%-ige Glycerinlösung.

3. Inhibitorische Mechanismen der Magensekretion

a. Gastrale Inhibition

Die klassischen Arbeiten über Magensekretion von Pavlov und Mitarbeiter zeigen erste Hinweise darauf, daß Akkumulation von Säure im Magen und Duodenum in die weitere Säuresekretion regulierend eingreifen kann (105). Wilhelmij und Mitarbeiter (132-135) beobach-

teten 1936 eine progressive Inhibition der Säuresekretion mit steigender Azidität im Magen. Die Inhibition war bei 0,1 n HCl komplett.

1952 drückten Dragstedt et al. erstmals klar aus, daß einer der Faktoren, welche die Freisetzung von Gastrin aus der Antrummucosa regulieren, die Azidität des Antruminhalts ist (101). Sie transplantierten das Antrum in das Colon. Es setzte daraufhin eine starke Hypersekretion in einem Heidenhain-Pouch ein (35). Der genaue Mechanismus zur Blockierung der Gastrinfreisetzung oder Synthese bei saurem pH-Wert im Antrum ist bisweilen nicht bekannt. Es werden folgende Vorgänge diskutiert: Suppression der Gastrinausschüttung durch lokale Säurewirkung oder Mobilisation eines inhibitorischen Hormons, das "antral chalone" oder Antrogastron. Auch über die Rolle des N.Vagus im Rahmen der Säureinhibition ist die Diskussion im Gange. Hinweise hierauf gaben Untersuchungen von Iggo. Bei Katzen konnte er am cervikalen Vagus in afferenten Fasern elektrische Impulse registrieren, wenn die Antrumschleimhaut mit sauren Lösungen gespült wurde (0,1 n HCl). Die Wahrscheinlichkeit, daß die Inhibition durch die Hemmung der Gastrinfreisetzung hervorgerufen wird, zeigen folgende Experimente. Die Sekretion in einem denervierten Heidenhain-Pouch bei Scheinfütterung kann nur auf Gastrin zurückzuführen sein, das durch vagale Impulse im Antrum freigesetzt wurde. Säuerung eines vagal innervierten antralen Pouches eliminiert diese Sekretionsantwort (79). Säuerung eines total denervierten Antrum ist ohne jeglichen Effekt auf die Sekretion in einem Heidenhain-Pouch nach cephaler Reizung. Beweisend dafür, daß die Hemmung nicht auf hormonalem Wege erfolgt, ist schließlich die Tatsache, daß die durch exogenes Gastrin stimulierte Magensekretion nach Säuerung des denervierten Antrum nicht gehemmt wird.

Der Effekt der Antrumsäuerung auf die intestinale Sekretionsphase des Magens ist umstritten. Margolus und Harrison (96a) beobachteten nach Perfusion eines Antrumbeutels mit 0,1 n HCl eine deutliche Abnahme der Heidenhain-Pouch-Sekretion sowohl bezüglich des Volumens

als auch der Säuresekretion. Woodward et al. (137) konnten keine Hemmung einer Heidenhain-Pouch-Sekretion finden, welche durch die intestinale Phase der Magensekretion stimuliert wurde. Hart (59a) erklärt die Sekretionsabnahme während der intestinalen Phase bei Antrumsäuerung durch eine lokale Suppression der Gastrinfreisetzung im Antrum. Dabei soll es zum Wegfall der superadditiven Wirkung der Gastrinbasalsekretion des Antrum auf intestinale Sekretionsreize kommen.

b. Duodenale Inhibition

Daß das Duodenum seinerseits normalerweise einen inhibitorischen Einfluß auf die Magensekretion ausübt, wird durch die Beobachtungen von Brackney et al. (21) bestätigt, die einen signifikanten Anstieg der Säuresekretion nachweisen konnten, nachdem das Duodenum entfernt oder translociert worden war. Sie fanden, daß Säure im Duodenum die Magensekretion hemmt. Pincus et al. (109) stellten einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Säurehemmung und pH-Wert fest. Bei einem pH-Wert von 2,5 im Duodenum war die Säuresekretion auf 50% reduziert, bei pH = 2,0 sistierte sie. Code und Watkinson (28) konnten zeigen, daß Säuerung des Duodenum die Sekretion in vagal denervierten Fundus-Pouches unterdrückt. Dies weist darauf hin, daß vagale Reflexe für die Inhibition nicht notwendig sind, sondern ein Hormon von der Duodenalschleimhaut einen gewissen inhibitorischen Effekt haben kann. Duodenale Säuerung hemmt auch die exogen mit Gastrin stimulierte Magensekretion (4, 36).
Der Name Enterogastron wurde einem hypothetischen, hemmend wirkenden Hormon gegeben, das aus der Darmschleimhaut durch Fett und Fettsäuren freigesetzt werden soll. Es wurde nachgewiesen, daß i.v. Injektionen von Darmschleimhautextrakten die histamininduzierte Sekretion in einem Heidenhain-Pouch hemmen können (89). Extracte aus anderen Geweben wie Muskel oder Colonschleimhaut hatten jedoch die gleiche Wirkung (88). Man nimmt deshalb an, daß der Hemm-

modus von Fett im Duodenum auf die Magensekretion demjenigen von Säure gleich ist, mit dem Unterschied, daß Fett im ganzen Dünndarm wirksam ist, während Säure seine Wirksamkeit nur im oberen Duodenum entfaltet.

Hypertone Lösungen im Duodenum sollen ebenfalls eine Hemmwirkung auf die Säuresekretion des Magens haben. Day und Komarov (30) zeigten an Hunden, deren Magensekretion durch Scheinfütterung stimuliert worden war, daß das Einbringen von Glucoselösung größer 20% ins Duodenum die Säuresekretion hemmt.

Noch nicht ganz geklärt ist in diesem Zusammenhang die Bedeutung von Sekretin und Cholecystokinin in der duodenalen Säurehemmung. Kosaka, Lim (89) und andere (47) wiesen nach, daß i.v. Injektion von Cholecystokinin bei Hunden die Magensekretion hemmen kann. Greenlee et al. (49) injizierten Sekretin i.v. bei Heidenhain-Pouch Hunden, deren Magensekretion durch Bespülung des Antrum mit Leberextract stimuliert wurde. 25 Einheiten Sekretin erzeugten eine starke Säurehemmung (136). Sekretin hatte jedoch keine Hemmwirkung auf die histaminstimulierte Magensekretion. Es steht zur Diskussion, ob Sekretin und Cholecystokinin, welche während einer Mahlzeit freigesetzt werden, physiologische Bedeutung bei der Magensekretionshemmung haben. Man nimmt heute an, daß Enterogastron wahrscheinlich Sekretin ist, das im Duodenum nach Nahrungsinstillition und Säurebespülung freigesetzt wird.

4. Synthese und Sekretion von Pepsin

Pepsinogen wird im Polysomen-m-RNS-System des endoplasmatischen Retikulum in den Hauptzellen des Magens synthetisiert. Es gelangt zum Golgi-Apparat, wo es in Form von Granula gespeichert wird. Obwohl nach Stimulation der Magensekretion die Granula ihr Pepsinogen vollständig abgegeben haben, können die Hauptzellen weiter sezernieren und zwar in einer Menge, welche die ursprünglich gespeicherte weit übertrifft (20, 70). Dies zeigt, daß Pepsino-

gen unter Umgehung der Speicher synthetisiert und sezerniert werden kann. Während des Fastens bleibt die Pepsinogenreserve in der Magenschleimhaut fast konstant, da die gelegentliche Abgabe von Pepsinogen sofort durch Neusynthese ersetzt wird (69, 97a, 119). Die Syntheserate wird von der Pepsinogenreserve in den Granula reguliert. Wird die Sekretion unterbunden, so akkumuliert Pepsinogen in den Zellen, die Synthese wird verlangsamt, aber nicht gestoppt und bedingt die "Overflow-Sekretion".

Der rasche hohe Anstieg von Pepsin im Magensaft nach Stimulation der Hauptzellen ist die Folge einer massiven Entleerung von gespeicherten Granula. Abhängig von der Art der Reizung kann die Zelle einen von zwei Wegen einschlagen. Dauert die Stimulation nur kurze Zeit, so beginnt sofort die Neuauffüllung der entleerten Granula. Dauert eine Stimulation über Stunden konstant an, so nimmt die Neusynthese während 45 - 60 Minuten maximal zu. Im weiteren Verlauf beobachtet man jedoch einen langsamen Rückgang der Pepsinkonzentration im Magensaft (20, 67, 70a). Hierbei werden keine Granula gebildet, sondern das neusynthetisierte Pepsinogen wird sofort an den Magensaft abgegeben. Nach Sistieren des Reizes werden die entleerten Granulaspeicher wieder aufgefüllt.

Die Pepsinsekretion kann über die Nn.Vagi stimuliert werden, entweder direkt durch adaequate elektrische Reizung der Nervenstümpfe (7, 126, 129) oder indirekt z.B. durch Insulinhypoglykämie (8, 9, 10, 19, 66, 70). Außerdem kann die Stimulation durch 2 DG (38, 68), durch Scheinfütterung (7), über vago-vagale Reflexe nach Magendistension (52, 43) und durch psychische Reize erfolgen (7). Diese Wirkungen können gewöhnlich aufgehoben werden durch adaequate Atropindosen (7, 20, 68, 126). Die normale Synthese von Pepsinogen ist bei Hypophysen- oder Nebenniereninsuffizienz vermindert (1, 11, 22, 116). Außerdem nimmt sie ab nach Vagotomie.

III. PEPTISCHE ULCERATIONEN AM GASTROINTESTINALTRAKT

1. Die Pathogenese des Ulcus pepticum

Unterschiedliche Theorien zeigen, daß mehrere kausalpathogenetische Faktoren für die Ulcusentstehung verantwortlich gemacht werden können, wenngleich einzelne Autoren die Schwerpunkte verschieden verteilen (87, 112, 117). In den letzten Jahren wurde dieser Schwerpunkt immer mehr zugunsten zweier Faktoren verschoben:

a. Hyperfunktion der peptischen Aktivität des Magensaftes und

b. Abnahme der protektiven Faktoren in der Magenschleimhaut.

Viele Autoren betrachten die Hypersekretion des Magens als entscheidend in der Pathogenese des peptischen Geschwürs (121, 34, 16). Verschiedene Beobachtungen sprechen für die Richtigkeit dieser Auffassung. So werden peptische Ulcera nur in Regionen gefunden, die mit Magensaft in Berührung kommen wie Antrum und Fundus ventriculi, Bulbus duodeni, Meckel'sches Divertikel mit Magenschleimhautinsel und unterer Oesophagusteil nach Reflux von Magensäure (121). Es läßt sich weiterhin nachweisen, daß reiner, unverdünnter Magensaft die Fähigkeit besitzt, vorgeschädigte Schleimhaut des Magens zu zerstören und zu verdauen (34, 60). Man wies auch nach, daß peptische Ulcera ausheilen, wenn die für die Hypersekretion verantwortliche Noxe ausgeschaltet wird (72, 73, 62). Ferner konnte bei der Untersuchung von Patienten mit Duodenalulcera eine um 1,5 mal höhere Säure und Pepsinaktivität im Nüchternsekret gemessen werden, als bei normalen Kontrollpersonen (17, 61, 19, 43, 114, 48). Im allgemeinen steigen die Säure-Pepsinsekretionswerte parallel an (64, 80).

Zu den wichtigsten Ursachen, welche Hypersekretion auslösen kön-

nen, gehört die Motilitätsverminderung des Magens. Huber und Huntington (77) waren unter den ersten, die nachweisen konnten, daß ein verlängerter Speisekontakt mit der Antrumschleimhaut eine dauernde Freisetzung von Gastrin hervorruft, welche die Säuresekretion stimuliert, bis die Pufferkapazität der Speisen überschritten wird, und der Magensaft seine erosive Fähigkeit an der Magenschleimhaut entfalten kann. Ebenfalls von großer Bedeutung für die Auslösung einer Hypersekretion ist die vermehrte Aktivität des N. Vagus. Dragstedt fand beispielsweise bei normalen Personen in den Vereinigten Staaten bereits eine dreimal so hohe Basalsekretion, wie sie von Autoren aus Mexico und China von dortigen nicht ulcuskranken Menschen angegeben wurden. Er führt diesen Unterschied auf eine Sekretion zurück, die durch einen Hypertonus des N. Vagus hervorgerufen wird, welcher seine Ursachen in den Spannungen, Anstrengungen und Leistungsanforderungen des modernen Lebens habe (34). Eine erhöhte Aktivität des N.Vagus führt ihrerseits zur Vermehrung der säureproduzierenden Zellen im Magen. Cox et al. (29) haben diesbezüglich demonstriert, daß Patienten mit langdauernden Duodenalgeschwüren 2-3 mal soviele Belegzellen im Magen haben können wie normale Menschen. Andererseits resultiert aus der vermehrten Vagusaktivität eine Hyperperistaltik des Magens, welche zu gehäuften Entleerungen führt. Eine temporäre Veränderung des pH-Wertes im Duodenum auf Werte unter 3,8 ist die Folge (90, 113).
Durch Stress kann unabhängig vom N.Vagus über Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde eine Hypersekretion ausgelöst werden. Als Stressulcera sind auch die akuten Ulcera nach Trauma, Hitzschlag, Verbrennungen, schwerem Unfall und operativen Eingriffen zu betrachten (110). Aus Tierversuchen weiß man, daß dauernde Muskelspannung mit einer konstanten Magensaftsekretion einhergeht (96).

Dies alles sind Hinweise darauf, daß die Hypersekretion an Magensaft eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des peptischen Geschwürs spielt. Auf der anderen Seite zeigen Untersuchungen zur Verhütung von peptischen Geschwüren bei Tieren durch Proteasen-Inhibitoren, daß mög-

licherweise ein defektes Schutzsystem der Magenwand von einiger Bedeutung in der Ulcusgenese ist (32). Dies wird umso verständlicher, als sich eine Hypersekretion sauren Magensaftes als schädigendes Agens beim Magenulcus nicht konstant nachweisen läßt (34), oft besteht eine deutliche Hyposekretion. Deshalb vermutet man auch, daß die oberflächliche Schutzschicht der Magenschleimhaut verloren geht und das Fehlen von Magenschleim die Ulceration begünstigt. Für den Zusammenbruch der Schleimbarriere werden verschiedene Gründe verantwortlich gemacht:

- Der ständige Angriff der Säure führt zu einer Erschöpfung der Schleimsekretion.
- Unter bestimmten Bedingungen kann durch arterio-venöse Submucosa-Shunts eine lokale Schleimhautanoxie auftreten.
- Bestimmte Anteile des Magens kommen mit Pufferbestandteilen des Mageninhalts nicht in Kontakt (81).
- Durch häufigere Entleerung des Mageninhalts bei Vagushyperaktivität kann es durch den damit verbundenen Schleimverlust zur Erschöpfung der schleimbildenden Zellen kommen.

Verschiedene Untersuchungen sprechen für die Richtigkeit obiger Ausführungen. 1907 kam De Klug (31) bereits zu dem Schluß, daß Magenschleim den Magen vor Selbstverdauung schütze. 1954 zeigten Levy und Sheinfield (93), wie andere vor ihnen (45, 86), daß Aufbereitungen von Magenschleim die proteolytische Aktivität des Magensaftes hemmen können. In Europa wurden seit 1959 Untersuchungen über schwefelsaure Mucopolysaccharide als Pepsininhibitoren gemacht. Positive Ergebnisse liegen aus Spanien, Schweiz, England und Frankreich vor (74). Dies sind Hinweise auf ein im normalen Magenschleim möglicherweise vorkommendes Schutzsystem gegen Säure-Pepsinaktivität.
Ein defektes Schutzsystem des Magens kann auch in Form einer Fehlregulierung antraler als auch anderer Säurekontrollmechanismen vorliegen (118). Die charakteristische Säureüberproduktion bei Personen mit

Duodenalulcera kann auch hierauf zurückzuführen sein.

Auf Grund der dargestellten Zusammenhänge zwischen der Hyperfunktion der peptischen Aktivität des Magensaftes und der Abnahme der protektiven Faktoren in der Magenschleimhaut als Ursache für peptische Ulcerationen, kann man eine Einteilung der Geschwüre vornehmen. Johnson (81) schlug 1957 eine Klassifikation der Magengeschwüre in drei verschiedene Typen vor:

- Präpylorische Ulcera, die dem Ulcus duodeni entsprechen und Beziehung zur vagal bedingten Hyperazidität mit hohen Pepsinwerten haben.
- Magenulcera als Komplikation von Duodenalulcera. Sie sind die Folge von Pylorusobstruktion.
- Typische Magenulcera mit ausgeprägter Hyposekretion, die sich dadurch von der ersten Gruppe unterscheiden.

Bei letzteren Patienten soll der Schutzmechanismus der Magenschleim haut fehlen.

2. Klinische Methoden zur Unterscheidung der einzelnen Ulcustypen.

In Folge der Wechselbeziehung zwischen der nervösen und der humoralen Phase der Magensekretion, haben sich einige Autoren um die Ausarbeitung klinischer Methoden bemüht, welche es ermöglichen, auch unter diesen Voraussetzungen die unterschiedlichen Mechanismen in der Pathogenese des Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni zu klären. Bonfils untersuchte in dieser Hinsicht die Korrelation zwischen den sauren und peptischen Bestandteilen der Magensekretion und konnte nachweisen, daß der Quotient aus $\frac{\text{Freisetzung von Pepsin/Stunde}}{\text{Freisetzung von HCl/Stunde}}$ nach Stimulation der Sekretion über den N.Vagus größer war, als nach Stimulation durch Gastrin (18). Er schloß daraus, daß die saure Sekretion sowohl von der Gastrin- als auch von der Vagusstimulation abhängt, die Pepsinsekretion vorwiegend durch Vagusreize bedingt ist. Bonfils definiert demzufolge einen Wert, den er als k_{25}-Koeffizienten bezeichnet und welcher der

Pepsinmenge entspricht, die bei einer Basalsekretion von 25 mEq Säure gefunden wird (18). Man kann erwarten, daß dort, wo die Sekretion vorwiegend durch humorale Einflüsse d.h. Gastrin hervorgerufen wird, der Koeffizient niedrig ist. (Diese Erwartung wurde beim Zollinger-Ellison Syndrom bestätigt). Lösen jedoch vorwiegend Impulse des N.Vagus die Sekretion aus, so findet man einen hohen Wert für k_{25}. Bonfils stellte weiterhin - unabhängig von der Diagnose der Magenerkrankung - Beziehungen zwischen Azidität und peptischer Aktivität fest, indem er zeigte, daß die k_{25}-Werte mit erhöhter HCl-Freisetzung sinken. Dagegen wurden spezifische Beziehungen zwischen Azidität und peptischer Aktivität beim Zwölffingerdarmgeschwür nachgewiesen. So fand Bonfils beim Ulcus duodeni eine Gruppe mit niedrigeren k_{25}-Werten als bei Kontrollgruppen. Diese Werte entsprechen Magensekreten mit hohem HCl und geringem Pepsinanteil, wie sie nach Stimulation der Magensekretion durch Gastrin gesehen werden. Daneben wurden bei einer Gruppe von Duodenalulcera hohe k_{25}-Werte gemessen, welche auf eine direkte vagal-cholinerge Stimulation hinweisen. Bonfils stellt seinen Ergebnissen folgend diese Hypothesen auf:

- Bei einem Wert des k_{25} unter 40, kann man bei hyperaziden Duodenalulcera einen Zustand von Hypergastrinie als Ursache annehmen. Tatsächlich wurden diese Werte bei Kontrollgruppen nicht beobachtet, treten aber andererseits beim Zollinger-Ellison Syndrom auf. Ein derartiger Befund wurde bei 28% der von Bonfils untersuchten hyperaziden Duodenalulcera erhoben.
- Bei einem k_{25}-Wert über einem Minimum von 55 bis zu einem Maximum von 67 nimmt man an, daß bei hyperaziden Duodenalulcera eine vagale Stimulation dominiert. In diesen Fällen konnte die Insulinstimulation den k_{25}-Wert nicht erhöhen. Dieser Befund wurde bei 17% der Fälle erhoben.

Die Prozentzahl der gastrinbedingten Duodenalulcera scheint diesen Untersuchungen zufolge viel höher zu sein, als die Prozentzahl der vagalbedingten. Diese Befunde stehen in scharfem Gegensatz zu den

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Dragstedt, welche in der vagalbedingten Hypersekretion den Hauptfaktor in der Pathogenese des Ulcus duodeni sehen. Die Ergebnisse von Bonfils werden jedoch auch von anderen Untersuchungen bestätigt. So haben Emas und Fyro (42) gezeigt, daß die Gastrinmenge in der Antrumschleimhaut bei Duodenalulcera viel höher ist, als bei Ulcus ventriculi. Weiterhin kann die Gruppe der Gastrin-Ulcera auch Fälle einschließen, bei denen die Gastrinfreisetzung im Magen durch vagale Hypertonie hervorgerufen wird. Dies läßt sich aus Arbeiten der Gruppen um Nyhus und Uvnäs über die vagale Gastrinfreisetzung ableiten (128, 127, 100). De Vito et al. zeigten, daß durch Vagusausschaltung in der antralen Phase die Magensäuresekretion um 20 - 80% herabgesetzt werden kann (33).

Trotz der Unklarheit über die Frage, was letztlich der überwiegende Faktor bei der Hypersekretionsauslösung bei den meisten der Duodenalulcera ist, Gastrin oder direkt der N.Vagus, gilt die Tatsache als gesichert, daß letztlich der Hypersekretion die entscheidende Rolle in der Pathogenese des Ulcus pepticum zukommt.
Aus dieser Erkenntnis heraus, wurden hier Untersuchungen angestellt, ob der Proteaseninhibitor TRASYLOL einen Einfluß auf die Histamin- und 2-DG- stimulierte HCl und Pepsinausschüttung aus den Drüsenzellen des Rattenmagens besitzt.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden an 60 weiblichen Sprague-Dawly-Ratten (Gewicht 220 - 240g) vorgenommen. Unter Haltung in Einzelboxen betrug die Nahrungskarenz vor den Versuchen 24 Stunden, bei ausreichender Wasserzufuhr. 1/4 bis 1/2 Stunde vor Präparationsbeginn wurden die Tiere mit 1,5 mg/kg 10%-igen Urethan i.m. narkotisiert.

1. Methodik

a. Tierpräparation

Nach einem 1,5 cm langen Hautschnitt in der seitlichen Halsregion wurde die V.jugularis über eine Strecke von 1 cm freipräpariert, proximal und distal mit einem Seidenfaden angeschlungen und proximal ligiert. In eine seitliche Incision der Venenwand führte man einen mit physiol. NaCl gefüllten Katheter, dessen anderes Ende mit einer Spritze verbunden ist 2 - 3 cm tief ein. Durch Aspiration ließ sich prüfen, ob der Katheter durchgängig war.
Man stellte sich nun nach einem weiteren Hautschnitt in der mittleren Halsregion die Trachea dar. Nach Anlegen einer queren Tracheotomie und Einführung einer 2 1/2 bis 3 cm langen Kunststoffkanüle wurde die Wunde in einer fortlaufenden Naht verschlossen.

Anlegen der Magenfistel

Nach Eröffnen des Bauchraumes durch einen medianen Längsschnitt wurde der Magen aufgesucht, am Pylorus angeschlungen und ligiert. Hierbei war darauf zu achten, daß die art. gastroduodenalis, die als starker Ast dorsal vom Pylorus verläuft nicht verletzt wird. Proximal der Ligatur durchtrennt man den Pylorus. Nach Einführen und Einbinden einer Plastiksonde, wurde dem Tier oral eine Oesophagus-Magensonde eingesteckt und

unterhalb des Zwerchfells am Übergang oesophagus/Cardia eingebunden. Die Vagusnerven dürfen hierbei nicht mit ligiert werden. Beim Verschluß der Laparatomiewunde wurde gleichzeitig die Magenfistel nach außen durch die Bauchdecken geführt.

Der auf diese Weise präparierte Magen konnte über die Magensonde mit physiol.NaCl durchspült und schließlich durch mehrmaliges Durchblasen völlig entleert werden, falls noch Chymusreste im Magen vorhanden waren. Solche Nahrungsreste wurden auch nach Isolierung und mehr als 24-stündiger Nahrungskarenz öfters im Magen gefunden.

Die fertig präparierten Tiere (Abb. 1) wurden vorsichtig mit der Fistelsonde nach unten auf ein Gitter gelegt. Die Sonden münden in graduierte Gläschen, die im laufenden Versuch das Magensekret in Stundenfraktionen auffingen. Nach Prüfung der Durchgängigkeit des Jugulariskatheters konnte mit den Versuchen begonnen werden.

Abb. 1 Tierpräparation

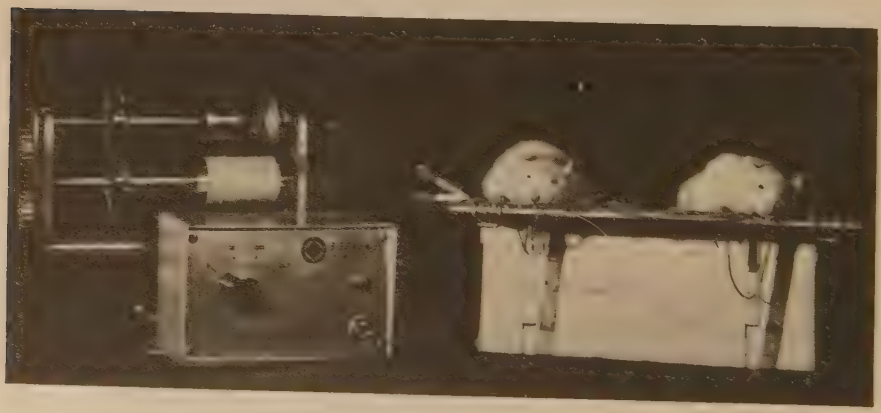


Abb. 2 Versuchsanordnung

b. Versuche

Abb. 2 zeigt die Versuchsanordnung. Die zu untersuchenden Substanzen wurden durch einen automatischen Perfusor über den Jugulariskatheter infundiert. Dabei wurde in der ersten Versuchsreihe der Einfluß von:

1. 3 ml physiol.NaCl/h
2. Histamindihydrochlorid (12mg/kg/h)
3. 2-Desoxy-D-Glucose (200 mg/kg/h)

auf die Magensekretion von jeweils 10 Tieren fraktioniert über drei Stunden überprüft.

Bei gleicher Dosierung der Substanzen wurde in einer weiteren Versuchsreihe die Wirkung von 20 000 KIE TRASYLOL pro Stunde über drei Stunden auf die Magensekretion untersucht (jeweils bei 10 Tieren).

c. Bestimmungsmethoden

Als Parameter der Magensekretion wurde das stündliche Volumen in ml, der pH-Wert des Magensaftes (Beckmann - pH - Meter) und sein Pepsingehalt in mg x 10^{-3} bestimmt. Die sezernierten mEq Säure lassen sich durch Multiplikation von Vol x (H^+) nach der Tabelle von Moore errechnen (138).

Enzymatische, quantitative Bestimmung der Protease Pepsin in den Sekreten mit Kasein als Substrat.

Verwendete Reagenzien:

Puffer-Substrat-Lösung: 0,75 g "Hammarsten"-Kasein werden unter Erwärmen in 40 ml Wasser und 1,34 ml 1n HCl gelöst. Die Lösung wird abgekühlt. Der pH-Wert soll 1,58/60 betragen. Dann werden 50 ml 0,2 m Citratpuffer von pH 1,62 unter Umrühren zugegeben und auf 100 ml aufgefüllt. Der pH-Wert der Puffer-Substrat-Lösung soll 1,60-1,65 betragen.

0,2 m Citratpuffer: 42,0 g Citronensäure werden in Wasser gelöst, 400 ml 1n NaOH zugegeben und auf 1000 ml aufgefüllt. 25 ml dieser Natriumcitrat-

lösung werden mit 55 ml 0,2 n HCl versetzt. Der pH-Wert soll $1,63^{+}_{-}0,02$ betragen.

5%-ige Trichloressigsäure (= ca. 0,3n)

Ausführung der Bestimmung:

In 160 x 16 mm Reagenzgläser werden 5 ml Kasein-Puffer-Substratlösung einpipettiert und 5 min bei 35°C vorgewärmten Fermentlösung zugegeben, umgeschüttelt und im Thermostat belassen. Bei gleichzeitiger Durchführung der Bestimmung in mehreren Reagenzgläsern, ist die Zeit für die Beschickung aller Gläser mit Fermentlösung festzuhalten. Genau 20 min nach Zugabe der Fermentlösung werden unter Umschütteln 10 ml 5% Trichloressigsäure zugesetzt. Dies geschieht in der gleichen Reihenfolge und in der gleichen Zeit, die für die Beschickung mit Fermentlösung benötigt wurde, um gleichlange Reaktionszeiten in den einzelnen Substrat-Ferment-Gemischen zu gewährleisten. Nach 30 min Stehen in Eiswasser wird 20 min zentrifugiert. Die Extinction des klaren Filtrates wird in 1 cm Schichtdicke bei 280 mu gegen Puffer-Substrat-Trichloressigsäure-Zentrifugat gemessen. Die Größe der Differenz der Extinction der Haupt- und Blindbestimmung entspricht der Pepsinaktivität der Fermentlösung.

Anfertigung einer Eichkurve zur Pepsinbestimmung.
(Abb. 3)

In ein Meßkölbchen wird eine beliebige Menge kristallisiertes Pepsin eingewogen. Bei dieser Eichung wurden 30,7 mg kristallisiertes Pepsin in ein Meßkölbchen eingewogen und mit aqua dest. auf 50 mg aufgefüllt.
(= Lösung A)

Von dieser Lösung A werden 7,5 ml ad 25 ml mit 0,02 n HCl (ph = 1,69) aufgefüllt (= Lösung B).

In 1 ml der Lösung B befinden sich also bei dieser Bestimmung 184,2 µg Pepsin.

Eine Reihe von Puffer-Substratlösungen werden nun mit verschiedenen Mengen der Lösung B beschickt. Nach 20 min Reaktionszeit Zugabe von 10 ml 5%-iger Trichloressigsäure. Es wird zentrifugiert und photometrisch die

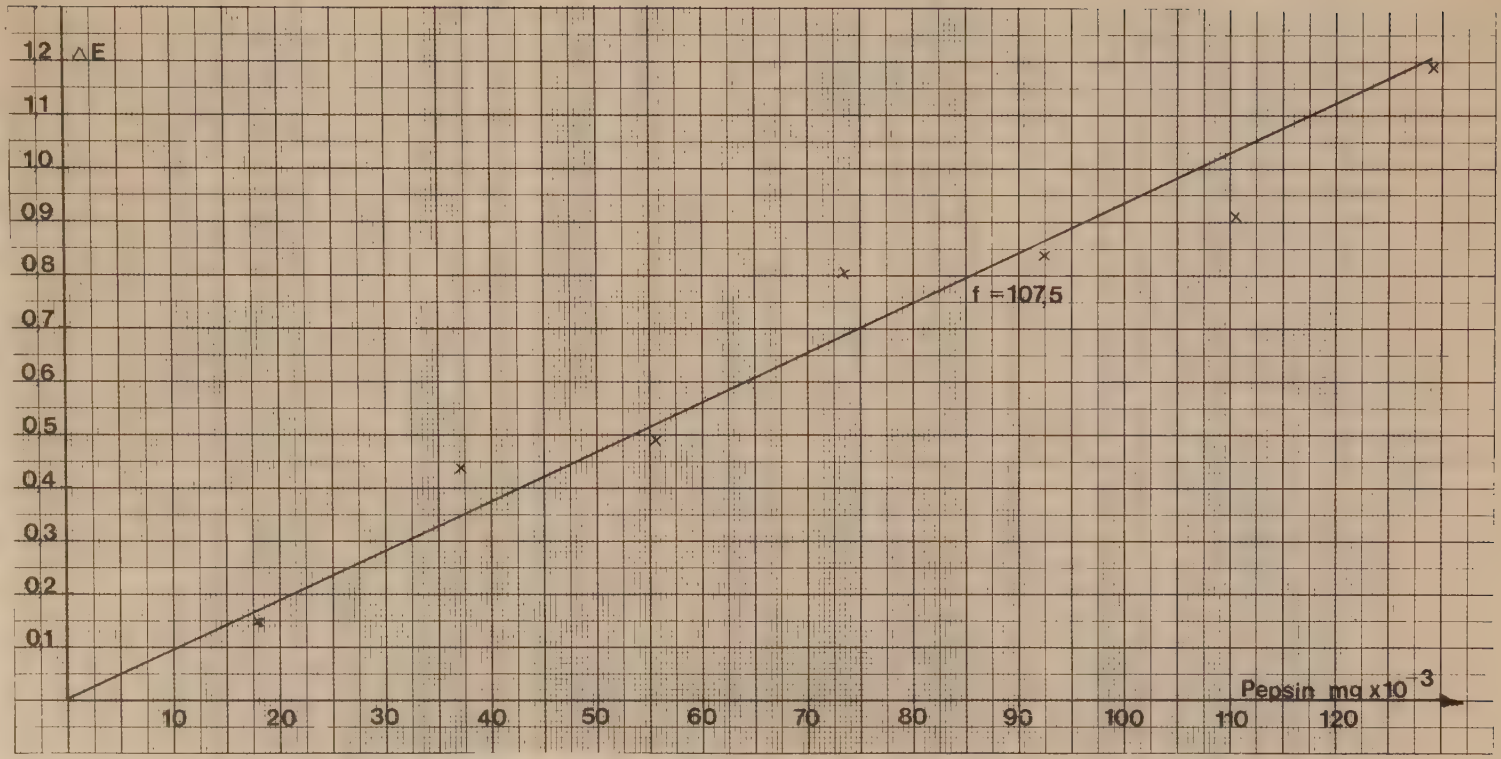


Abb.: 3 Eichkurve für die Pepsinbestimmung.

Extinction gegen den Blindwert gemessen. Jeder Wert wurde doppelt angesetzt und gemessen.

Das Auftragen der Extinctionswerte gegen die Pepsinmenge ergibt die Eichkurve (Abb. 3). Durch Division der Pepsinmenge durch die entsprechende Extinction erhält man den Faktor f. Mißt man nun eine beliebige Extinction ΔE einer zu bestimmenden Pepsinmenge P, so erhält man diese durch Multiplikation der Extinction ΔE mit dem Faktor f.

$$\text{Pepsin}(\text{mg} \times 10^{-3}) = \Delta E \times f$$

Die Sekretmengen der einzelnen Stunden wurden jeweils mit 0,02 n HCl ad 3 ml (bzw. mehr) aufgefüllt. (Nach erfolgter pH-Messung) Die Verdünnung wurde gut geschüttelt und 1 ml davon auf Pepsingehalt untersucht. Die Gesamtpepsinmenge erhielt man durch entsprechende Multiplikation des Ergebnisses.

Eine Verdünnung war aus folgenden Gründen nötig:

1. Die stündlichen Sekretmengen waren gering.
2. Die sezernierten Pepsinmengen lagen in einer Höhe in der
   a. die Extinctionen den entsprechenden Pepsinmengen nicht mehr proportional gewesen wären
   b. Die Skaleneinteilung am Photometer keine exacte Ablesung der Extinctionswerte zugelassen hätte.

Durch die Verdünnung kommt man also in den Linearitätsbereich der Pepsin-Extinctionskurve und die Ablesegenauigkeit am Photometer wird erhöht d.h. die Pepsinbestimmung wird genauer.

Signifikanzberechnung

Um die Differenz zweier Mittelwerte statistisch zu überprüfen, wurde der Student-Test zur Bestimmung der t-Verteilung verwendet (76). Das 3s-Äquivalent für den mittleren Fehler des Mittelwertes bei einer Meßreihe von 10 Versuchstieren ($n = n_1 + n_2 - 1$) und einem n=19 beträgt für:

$t \geqq 3,88$	$= p < 0,001$	(hoch signifikant)
$t \geqq 2,861$	$= p < 0,010$	(signifikant)
$t \geqq 2,093$	$= p < 0,050$	(schwach signifikant

Zur Signifikanzberechnung notwendige Formeln:

$m = \frac{\sum x}{n}$; m = Mittelwert; n= Zahl der Versuchstiere;

$s_x = \pm\sqrt{\frac{1}{n}\sum(m - x_p)^2}$ wobei p = 1 bis 10; = Standardabweichung;

$s_D = \sqrt{s_{m1}^2 + s_{m2}^2}$; = mittlerer Fehler der Differenz des MW;

$s_m = \pm \frac{s_x}{\sqrt{n}}$; = mittlerer Fehler;

$t_D = \frac{m_1 - m_2}{s_D} \gtrless t$; = Verteilung der Differenz der Mittelwerte;
t = Parameter der Student-Verteilung;

2. Ergebnisse

a. Der Mittelwert der Basalsekretion von 10 Tieren betrug 0,22 $\pm$ 0,16 ml/h für die Volumina und 0,0023 mEq HCl für die Säure.

b. Kontrollversuch: Infusion von physiol.NaCl

Da die Sekretmenge einzelner Tiere zu gering für die Analysen waren, wurden sie, den Stunden entsprechend zusammengegossen und gemeinsam analysiert. Die Werte für Volumen und pH beim Kontrollversuch entsprachen den Werten der Basalsekretion. Die Standardabweichung ließ sich bei diesen Werten nicht errechnen, da die Einzelwerte nicht bekannt waren.

1. Stunde

Gruppe	Vol(ml)	pH	mEq	ΔE/3	P/3	Pepsin
4 Tiere	0,44	1,8	0,0086	0,445	48	288
4 Tiere	0,52	1,6	0,0162	0,481	52	312
2 Tiere	0,19	2,9	0,0030	0,260	28	168
MW_{10}:	0,12	2,1	0,0025			77

2. Stunde

Gruppe	Vol(ml)	pH	mEq	ΔE/3	P/3	Pepsin
4 Tiere	0,19	1,16	0,0166	0,431	46,6	200
4 Tiere	0,28	1,35	0,0158	0,510	55,3	332
2 Tiere	0,13	1,30	0,0079	0,240	26,0	156
MW_{10}:	0,06	1,27	0,0040			77

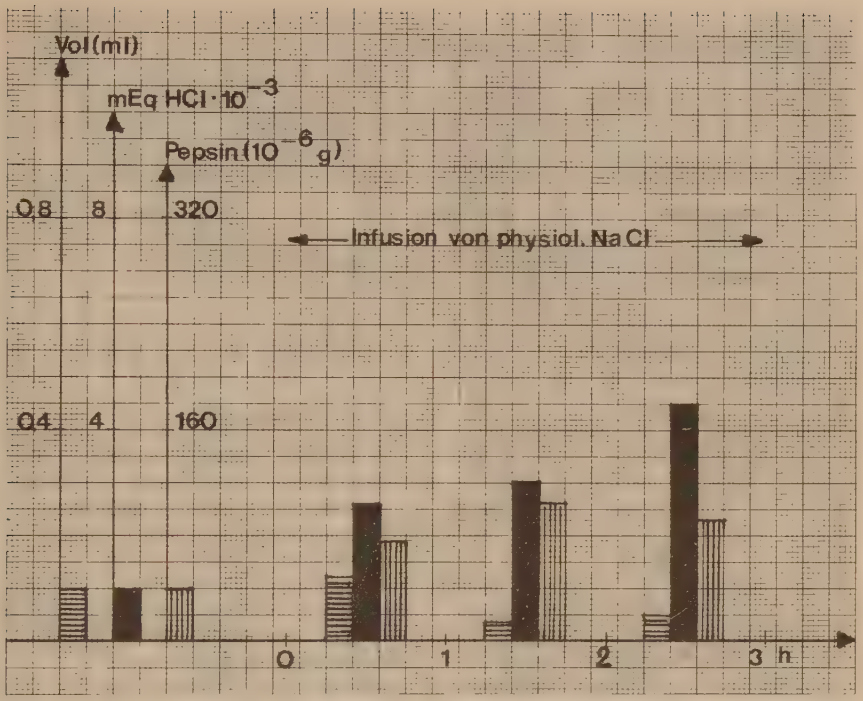


Abb. 4 Magensekretion nach Infusion von 3 ml physiol. NaCl/h in die V. Jugularis

3. Stunde

Gruppe	Vol(ml)	pH	mEq	ΔE/3	P/3	Pepsin
4 Tiere	0,18	1,00	0,0142	0,431	46,6	280
4 Tiere	0,34	1,29	0,0221	0,471	51,3	308
2 Tiere	0,16	1,30	0,0090	0,408	44,0	264
MW_{10}:	0,07	1,19	0,0045			85

c. Infusion von physiol. NaCl + Trasylol

Auf die Kontrollsekretion scheint Trasylol nur geringen Einfluß zu haben. Die Werte für Volumina, mEq und Pepsin liegen uncharakteristisch etwas höher als unter alleiniger NaCl-Zufuhr. Signifikanzen lassen sich keine errechnen.

1. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/3	Pepsin
1.	0,09	1,32	0,00167	0,238	77
2.	0,29	1,21	0,02285	0,384	125
3.	0,43	1,80	0,00839	0,438	142
4.	0,11	2,30	0,00670	0,230	75
5.	0,15	3,00	0,00018	0,210	68
6.	0,19	1,2	0,01497	0,215	70
7.	0,12	2,30	0,00073	0,210	69
8.	0,20	1,20	0,00157	0,309	100
9.	0,13	1,79	0,00253	0,200	65
10.	0,10	1,80	0,00195	0,215	70
$MW_{10} \pm s_x$:	0,18±0,09	1,85±0,3	0,00555±0,00234		86,1±12,2

2. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/3	Pepsin
1.	0,08	1.40	0,00380	0,221	73
2.	0,15	1,00	0,01250	0,341	112
3.	0,42	1,40	0,02104	0,410	132
4.	0,20	1,50	0,00792	0,391	117
5.	0,30	1,45	0,01340	0,568	183
6.	0,17	1,70	0,00420	0,298	96
7.	0,13	1,40	0,00651	0,371	120
8.	0,19	1,50	0,00740	0,209	100
9.	0,27	1,70	0,00648	0,340	110
10.	0,13	1,79	0,00253	0,215	70
$MW_{10} \pm s_x$:	0,20±0,11	1,48±0,21	0,00862±0,00451		111,3±15,1

3. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/3	Pepsin
1.	0,08	1,20	0,00620	0,298	96
2.	0,13	1,10	0,01330	0,320	104
3.	0,29	1,45	0,01336	0,320	104
4.	0,10	1,40	0,00500	0,270	88
5.	0,37	1,50	0,00705	0,393	128
6.	0,20	1,40	0,00100	0,371	120
7.	0,10	1,80	0,00200	0,250	80
8.	0,09	1,10	0,00918	0,301	98
9.	0,30	1,70	0,01465	0,339	110
10.	0,21	1,40	0,00520	0,215	70
$MW_{10} \pm s_x$:	0,18±0,10	1,41±0,24	0,00768±0,00352		100,2±16,5

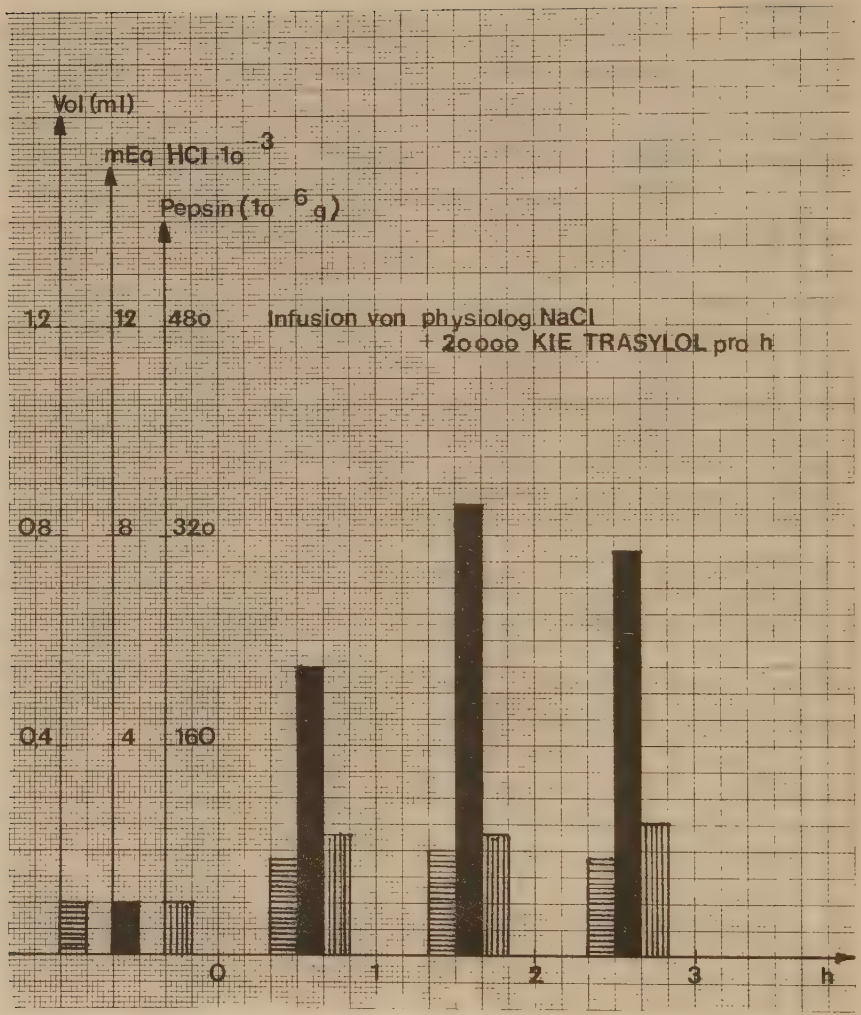


Abb. 5 Magensekretion nach Infusion von 20 000 KIE Trasylol in 3 ml physiol. NaCl pro Stunde.

d. Infusion von Histamindihydrochlorid

Infusion von 12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid über drei Stunden führte zu einem hochsignifikanten Anstieg von Volumen, Säure und Pepsinsekretion des Magens. Die Sekretionswerte für Pepsin waren über alle drei Stunden annähernd konstant. Die H^+-Konzentrationen zeigten steigende Tendenz.

1. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	0,63	1,59	0,0202	0,671	432
2.	0,53	1,45	0,0236	0,699	450
3.	0,34	1,20	0,0274	0,651	420
4.	0,23	1,40	0,0102	0,552	354
5.	0,73	1,50	0,0234	0,733	471
6.	0,37	1,45	0,0165	0,638	411
7.	0,62	1,60	0,0200	0,669	432
8.	0,10	1,20	0,0081	0,402	258
9.	0,32	1,40	0,0142	0,568	366
10.	0,48	1,50	0,0190	0,633	408
$MW_{10}^{\pm}s_x$:	0,44±0,18	1,43±0,13	0,0184±0,0061		400±62

2. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	△E/6	Pepsin
1.	0,71	1,00	0,0921	0,651	420
2.	0,82	1,00	0,1064	0,670	432
3.	0,49	1,10	0,0502	0,745	478
4.	0,56	1,30	0,0356	0,666	429
5.	0,69	1,80	0,0135	0,671	432
6.	0,75	1,10	0,0747	0,708	456
7.	0,64	1,30	0,0407	0,591	381
8.	1,22	1,10	0,1249	0,769	495
9.	0,45	1,20	0,0363	0,531	342
10.	0,75	1,60	0,0234	0,637	410
$MW_{10} \pm s_x$:	0,62±0,22	1,25±0,26	0,0599±0,0375		409±46,5

3. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	△E/6	Pepsin
1.	0,92	1,15	0,0797	0,689	444
2.	1,70	1,00	0,2205	0,650	420
3.	0,82	1,00	0,1064	0,549	354
4.	0,93	1,10	0,00952	0,637	411
5.	0,86	1,65	0,0239	0,685	441
6.	0,64	1,00	0,0830	0,670	432
7.	0,45	1,20	0,0363	0,539	348
8.	0,94	1,05	0,1085	0,649	417
9.	0,55	1,20	0,0443	0,665	429
10.	0,76	1,40	0,0381	0,631	409
$MW_{10} \pm s_x$:	0,86±0,34	1,18±0,22	0,0837±0,0366		408±37,0

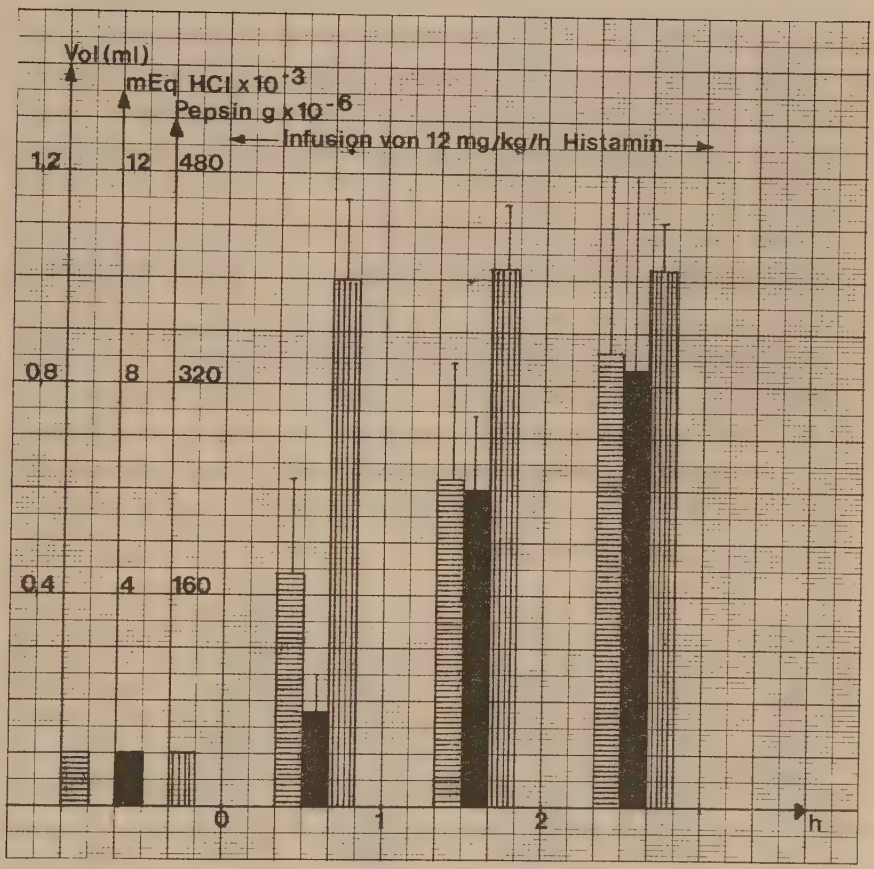


Abb. 6 Magensekretion nach Infusion von 12 mg/kg/h Histamin-dihydrochlorid in die V. Jugularis.

e. Infusion von Histamindihydrochlorid + Trasylol

Bei gleichzeitiger Infusion von 12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid + 20 000 KIE-Trasylol/h über drei Stunden konnte ebenfalls ein signifikanter Anstieg der Volumen- und Säuresekretionswerte beobachtet werden. Die Sekretionsraten von Pepsin waren ebenfalls über alle drei Stunden nahezu konstant. Die H^+-Konzentrationen hatten fallende Tendenz.

Eine Änderung gegenüber der Sekretion bei alleiniger Histamindihydrochloridinfusion konnte nur insofern gezeigt werden, als die Säuresekretionsraten bei Infusion von Histamindihydrochlorid mit Trasylol von der zweiten Stunde ab geringfügig tiefer lagen und zwar in der 2. Stunde um 4%, in der 3. Stunde um 15%. Die Sekretionsraten von Pepsin lagen in allen drei Stunden gering tiefer als bei vergleichsweiser alleiniger Histamindihydrochloridstimulation, und zwar in der 1. Stunde um 5%, in der 2. Stunde um 3% und in der 3. Stunde um 11%. Signifikanzen lassen sich nicht errechnen.

1. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	0,60	1,10	0,0614	0,580	375
2.	0,38	1,15	0,0345	0,605	390
3.	0,36	1,00	0,0467	0,581	375
4.	0,77	1,40	0,0386	0,619	399
5.	0,07	1,40	0,0536	0,737	474
6.	0,67	1,40	0,0336	0,619	399
7.	0,38	1,39	0,0190	0,579	375
8.	0,25	1,40	0,0075	0,534	345
9.	0,16	1,38	0,0080	0,431	279
10.	0,39	1,30	0,0337	0,588	379
$MW_{10} \pm s_x$:	0,39±0,31	1,29±0,16	0,0337±0,0186		379±51,4

2. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	△ E/6	Pepsin
1.	1,12	1,00	0,1453	0,501	324
2.	0,87	1,00	0,1128	0,579	372
3.	0,39	1,00	0,0506	0,580	375
4.	0,51	1,40	0,0256	0,578	372
5.	1,00	1,10	0,1002	0,670	432
6.	0,72	1,40	0,0361	0,621	402
7.	0,61	1,40	0,0306	0,629	405
8.	0,31	1,40	0,0155	0,675	435
9.	0,42	1,60	0,0131	0,680	438
10.	0,70	1,25	0,0588	0,608	395
$MW_{10}\pm s_x$:	0,69±0,33	1,25±0,23	0,0588±0,0480		395±35,6

3. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	△E/6	Pepsin
1.	1,04	1,00	0,1349	0,402	261
2.	1,04	1,00	0,1349	0,501	324
3.	0,66	1,20	0,0675	0,559	362
4.	0,48	1,00	0,0623	0,549	354
5.	0,73	1,50	0,0299	0,619	399
6.	0,75	1,20	0,0605	0,446	288
7.	0,61	1,60	0,0190	0,540	348
8.	0,98	1,00	0,1271	0,629	405
9.	0,41	1,30	0,0261	0,716	432
10.	0,17	1,20	0,0137	0,698	450
$MW_{10}\pm s_x$:	0,66±0,30	1,20±0,02	0,0675±0,0514		362±64,0

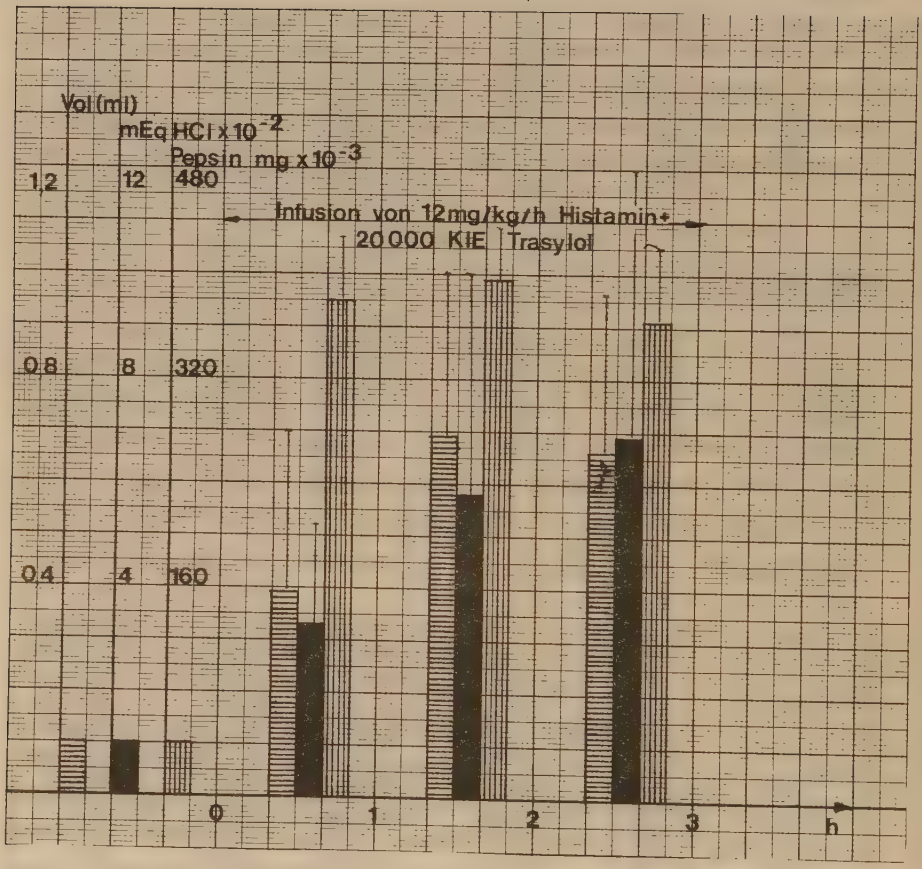


Abb. 7 Magensekretion nach Infusion von 12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid + 20 000 KIE/h Trasylol.

f. Infusion von 2-Desoxy-D-Glucose

Unter dem Einfluß einer Infusion von 200 mg/kg/h 2-Desoxy-D-Glucose über drei Stunden zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Volumen, Säure und Pepsinsekretionsraten von Stunde zu Stunde.

1. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	0,20	2,00	0,0024	0,218	141
2.	0,50	1,40	0,0251	0,573	372
3.	0,60	1,70	0,0148	0,575	372
4.	0,30	2,00	0,0037	0,334	216
5.	0,30	2,00	0,0037	0,315	204
6.	0,20	1,90	0,0030	0,371	240
7.	0,18	1,90	0,0038	0,264	171
8.	0,80	2,20	0,0061	0,661	426
9.	1,40	2,30	0,0085	0,858	552
10.	0,50	2,00	0,0061	0,735	474
$MW_{10} \pm s_x$:	$0,5 \pm 0,38$	$1,94 \pm 0,08$	$0,0076 \pm 0,0063$		317 ± 120

2. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	Δ E/6	Pepsin
1.	0,40	1,20	0,0322	0,498	321
2.	0,60	1,30	0,0381	0,361	234
3.	1,00	1,20	0,0806	0,661	426
4.	0,80	1,10	0,0819	0,657	423
5.	0,40	1,60	0,0125	0,689	444
6.	0,30	1,40	0,0150	0,558	360
7.	1,80	1,00	0,2335	0,631	408
8.	1,10	1,30	0,0700	0,680	438
9.	1,30	1,20	0,1048	0,998	642
10.	0,30	1,20	0,0242	0,491	418
$MW_{10} \pm s_x$:	0,8±0,49	1,25±0,05	0,0693±0,570		401±84

3. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	Δ E/6	Pepsin
1.	0,90	1,10	0,0922	0,578	372
2.	0,60	1,10	0,0614	0,660	426
3.	0,60	1,10	0,0614	0,540	348
4.	0,90	1,00	0,1167	0,580	375
5.	1,50	1,20	0,1209	0,771	498
6.	0,80	1,10	0,0819	0,648	417
7.	2,80	1,00	0,3632	0,893	576
8.	0,90	1,10	0,0922	0,753	486
9.	1,20	1,00	0,1556	1,028	602
10.	0,40	1,00	0,0519	0,576	372
$MW_{10} \pm s_x$:	1,06±0,69	1,07±0,07	0,1197±0,0810		447±60

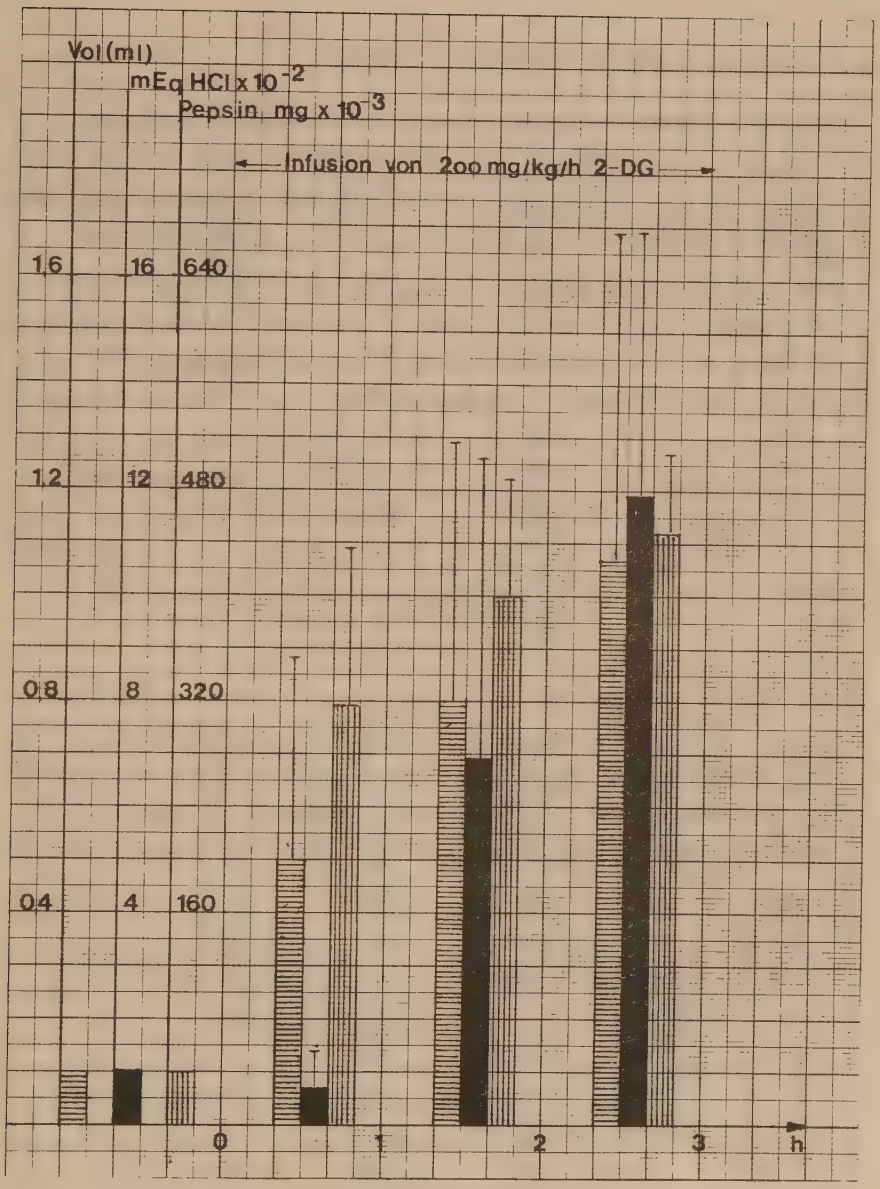


Abb. 8 Magensekretion nach Infusion von 200 mg/kg/h 2-Desoxy-D-Glucose in die V. Jugularis.

g. Infusion von 2-Desoxy-D-Glucose + Trasylol

Wenn gleichzeitig 200 mg/kg 2-Desoxy-D-Glucose und 20 000 KIE Trasylol pro Stunde über drei Stunden infundiert wurden so ergab sich eine Zunahme der Volumina von Stunde zu Stunde. Die Säurewerte zeigten ebenfalls einen Anstieg. Die Sekretionsraten für Pepsin in der 2. und 3. Stunde sind gleich. Eine Änderung gegenüber den Sekretionen bei alleiniger 2-DG-Infusion zeichnet sich insofern ab, als die Werte für mEq und Pepsin bei zusätzlicher Trasylolinfusion über alle drei Stunden viel tiefer liegen, und zwar in der:

Zeit	mEq	Pepsin
1.Std.	um 50%	um 43%
2.Std.	um 57%	um 49%
3.Std.	um 63%	um 54%

Die sezernierten Volumina lagen dabei nur gering unter den entsprechenden Werten bei alleiniger 2-DG-Stimulation. Die pH-Werte der sezernierten Sekrete lagen höher als ihre entsprechenden Werte bei alleiniger Infusion von 2-DG, was eine Abnahme der (H^+)-Sekretion unter Einfluß von Trasylol bedeutet.

1. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	0,10	2,00	0,0002	0,165	108
2.	0,70	2,60	0,0068	0,330	213
3.	0,14	2,10	0,0014	0,245	159
4.	0,76	2,00	0,00093	0,281	184
5.	0,10	1,90	0,0015	0,306	198
6.	0,54	2,40	0,0026	0,298	192
7.	0,30	2,00	0,0037	0,269	174
8.	0,54	2,40	0,0026	0,264	172
9.	0,70	2,60	0,0068	0,330	213
10.	0,10	1,90	0,0015	0,305	198
$MW_{10} \pm s_x$:	$0,40 \pm 0,27$	$2,20 \pm 0,28$	$0,0039 \pm 0,0026$		181 ± 30

2. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	0,24	1,00	0,0297	0,291	189
2.	0,94	1,60	0,0293	0,349	225
3.	0,92	1,60	0,0287	0,339	219
4.	1,24	1,40	0,0621	0,338	219
5.	0,42	1,30	0,0267	0,301	195
6.	0,61	1,40	0,0306	0,316	204
7.	0,54	1,40	0,0270	0,279	180
8.	0,66	1,40	0,0331	0,280	180
9.	0,94	1,60	0,0293	0,349	225
10.	0,42	1,30	0,0267	0,301	195
$MW_{10} \pm s_x$:	$0,69 \pm 0,31$	$1,40 \pm 0,18$	$0,0297 \pm 0,0090$		203 ± 16

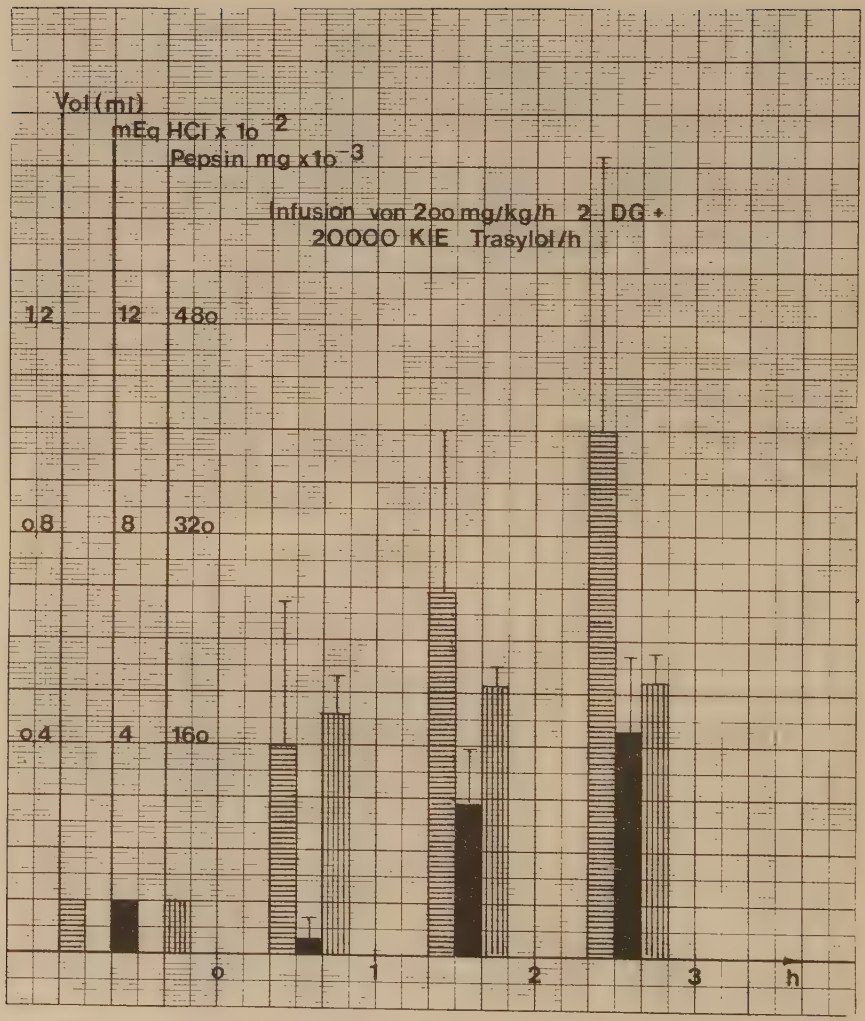


Abb. 9 Magensekretion nach Infusion von 200 mg/kg/h 2-Desoxy-D-Glucose + 20 000 KIE Trasylol/h in die V.Jugularis.

3. Stunde

Nr.	Vol.(ml)	pH	mEq	ΔE/6	Pepsin
1.	2,00	1,30	0,0117	0,325	210
2.	1,21	1,40	0,0606	0,351	228
3.	1,06	1,40	0,0531	0,349	225
4.	1,66	1,60	0,0518	0,349	225
5.	0,54	1,35	0,0305	0,298	192
6.	0,63	1,30	0,0401	0,332	204
7.	0,54	1,30	0,0343	0,279	180
8.	0,56	1,30	0,0356	0,279	180
9.	1,21	1,40	0,0606	0,351	228
10.	0,54	1,35	0,0305	0,298	192
$MW_{10} \pm s_x$:	0,99±0,52	1,37±0,09	0,0432±0,0138		206±18,6

h. Ergebnisse der Signifikanzberechnung

	t_D Vol	p	t_D mEq	p	t_D Pepsin	p
1.Std.:	0,6	> 0,05	0,3	> 0,05	1,1	> 0,05
2.Std.:	1,5	> 0,05	2,0	> 0,05	1,7	> 0,05
3.Std.:	1,1	> 0,05	0,7	> 0,05	0,9	> 0,05

Kontrollsekretion: 20 000 KIE Trasylol in Physiol.NaCl

Kontrollsekretion: 200 mg 2-Desoxy-D-Glucose/h

	t_D Vol	p	t_D mEq	p	t_D Pepsin	p
1.Std.:	3,5	< 0,010	2,2	< 0,050	6,0	< 0,001
2.Std.:	5,0	< 0,001	3,6	< 0,010	11,6	< 0,001
3.Std.:	5,0	< 0,001	4,4	< 0,001	14,0	< 0,001

Kontrollsekretion: 12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid

	t_D Vol.	p	t_D mEq	p	t_D Pepsin	p
1.Std.	6,2	< 0,001	7,9	< 0,001	16,0	< 0,001
2.Std.	8,8	< 0,001	4,3	< 0,001	21,0	< 0,001
3.Stdt.	7,9	< 0,001	6,6	< 0,001	16,1	< 0,001

12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid: 12 mg/kg/h Histamindihydrochlorid + 20 000 KIE Trasylol/h

	t_D Vol.	p	t_D mEq	p	t_D Pepsin	p
1.Std.	0,5	> 0,05	2,02	> 0,05	0,80	> 0,05
2.Std.	0,6	> 0,05	0,05	> 0,05	0,74	> 0,05
3.Std.	1,5	> 0,05	0,77	> 0,05	1,91	> 0,05

200 mg/kg/h 2-Desoxy-D-Glucose: 200 mg/kg/h 2-Desoxy-D-Glucose + 20 000 KIE Trasylol

	t_D Vol.	p	t_D mEp	p	t_D Pepsin	p
1.Std.	0,8	> 0,05	0,57	> 0,05	3,5	< 0,010
2.Std.	0,9	> 0,05	2,20	< 0,05	7,2	< 0,001
3.Std.	0,3	> 0,05	2,94	< 0,01	21,0	< 0,001

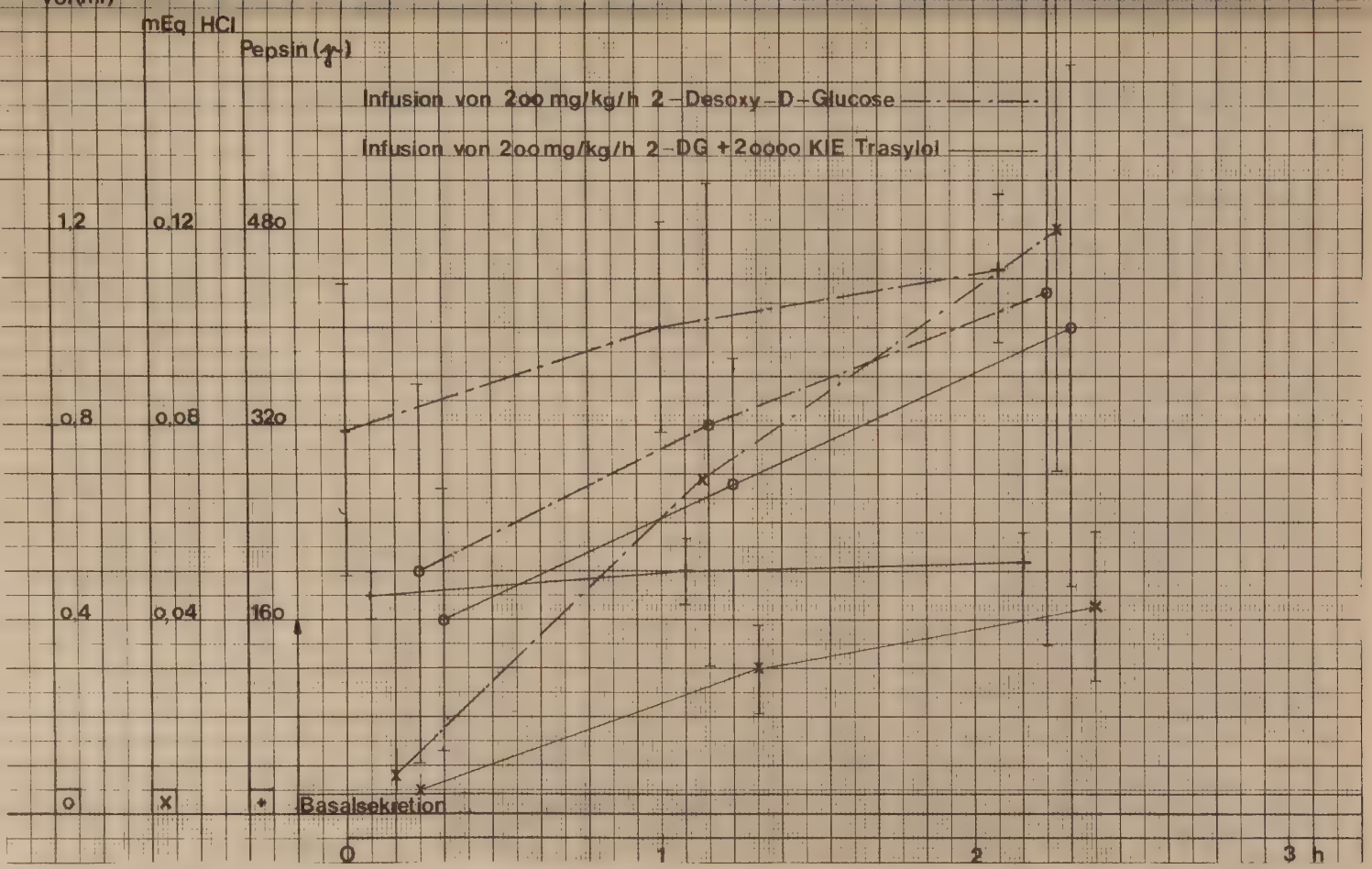
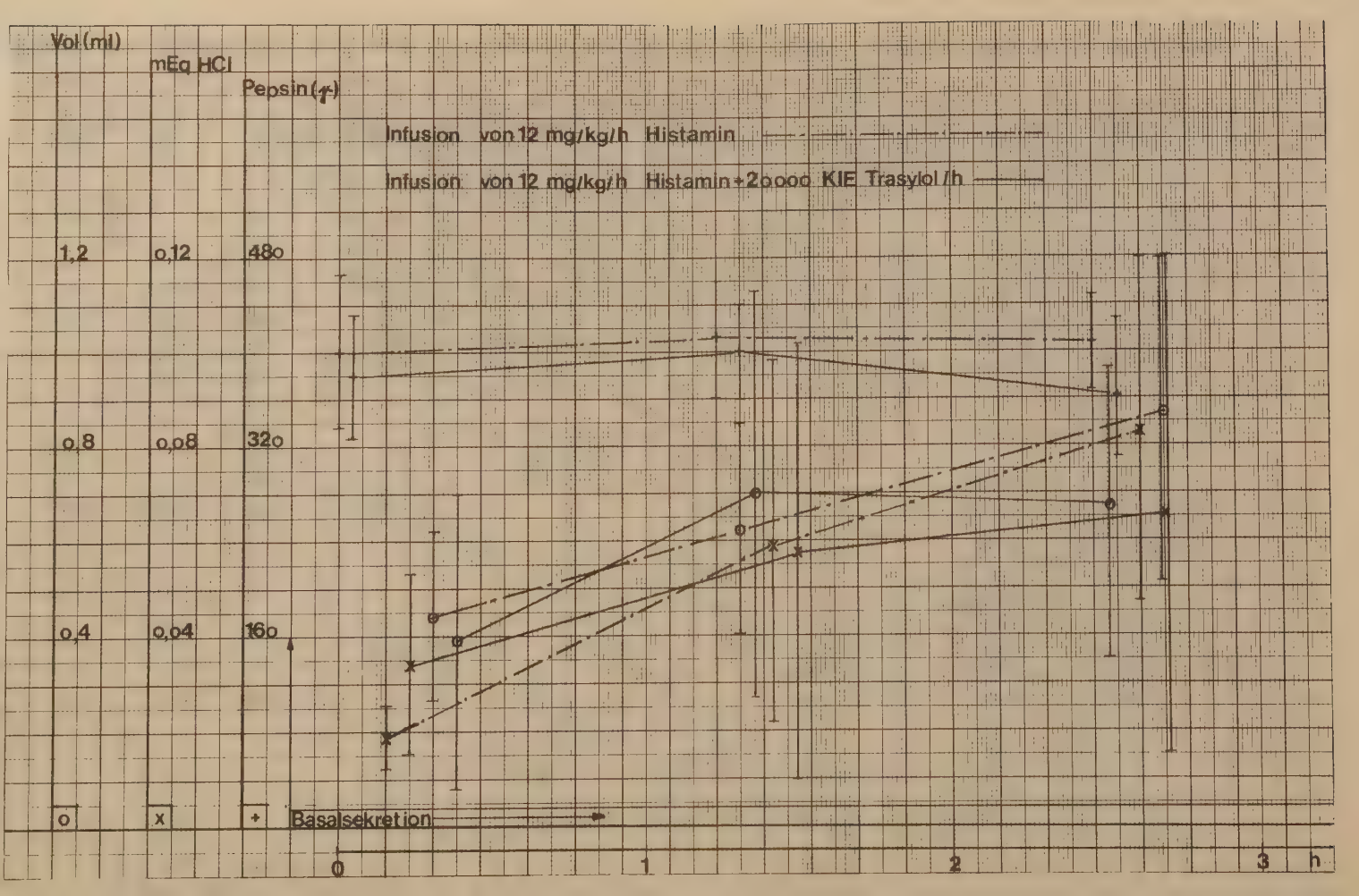


Abb.: 10 Gegenüberstellung der Magensekretionen bei alleiniger 2-DG-Infusion und bei zusätzlicher Trasylolgabe


Vol (ml)
mEq HCl
Pepsin (τ)
Infusion von 12 mg/kg/h Histamin
Infusion von 12 mg/kg/h Histamin + 20000 KIE Trasylol/h
1,2
0,12
480
0,8
0,08
320
0,4
0,04
160
o
x
+
Basalsekretion
0
1
2
3
h

VI. DISKUSSION

Die ätiologische Bedeutung der agressiven Fähigkeit des Magensaftes auf die Schleimhaut des Magens und Duodenums ist in der Pathogenese des Gastroduodenalulcus unbestritten (16, 34). Wenn auch bei Patienten mit Ulcus duodeni durchschnittlich eine signifikant höhere Säure- und Pepsinaktivität im Magen gefunden wird (17, 19, 43, 73), darf die über der Norm liegende Säure-Pepsinkonzentration nicht als alleiniger pathogenetischer Faktor betrachtet werden. Nicht nur die Korrelation zwischen Säure und Pepsin spielt offensichtlich eine entscheidende Rolle, sondern auch die Unversehrtheit zahlreicher protektiver Mechanismen der Schleimhaut im Magen und Duodenum (18, 19 34, 39, 83, 106). Auch eine Störung im autoregulativen Säurehemmechanismus des Magens (100, 101, 115) und ein möglicherweise defektes Schutzsystem der Magenwand muß in die Diskussion eingeschlossen werden. Dies wird um so verständlicher, als sich eine Hypersekretion als schädigendes Agens beim Magenulcus nicht konstant nachweisen läßt (34).

Nachdem bekannt ist, daß Trasylol mit bestimmten proteolytischen Enzymen eine feste Bindung eingeht und dadurch deren Aktivität inhibiert (97), wurden auch Untersuchungen zur Verhütung von peptischen Geschwüren bei Tieren durch Proteaseninhibitoren durchgeführt (32). Diese und andere Ergebnisse haben gezeigt, daß Trasylol zwar eine gewisse inhibitorische Wirkungsbreite gegenüber proteolytischen Enzymen hat, andererseits aber auch eine deutliche Spezifität besteht (97). Trotz auch heute noch bestehender Unklarheiten über die Frage, welches der finale kausale Faktor in der Pathogenese des Gastroduodenalulcus ist, erscheinen Untersuchungen gerechtfertigt, über die selektive Inhibition der Säuresekretion oder der Pepsinaktivität die proteolytische Wirkung des Magensaftes zu vermindern.

Nach den vorliegenden Untersuchungen hat Trasylol keinen Einfluß auf die Basalsekretion des Rattenmagens. Die gemessenen Werte für das Volumen, die Säure- und Pepsinsekretion lagen nur gering über den Werten der Kontrollgruppen. Da die Wirkung von Trasylol am ehesten an der sti-

mulierten Haupt- oder Belegzelle zu beobachten ist, wurden die Untersuchungen mit Histamin und nach Vagusreizung mit 2-Desoxy-Deglucose durchgeführt. Von Bedeutung schien es, den Magen mit Histamin zu stimulieren, da es im allgemeinen zur Absonderung eines volumenreichen und stark sauren Magensaftes führt, dessen Gehalt an Pepsin und Mucin im allgemeinen mit artspezifischen Unterschieden als niedrig angegeben wird (7, 79, 131). Im Gegensatz dazu ist vor allem nach vagaler Reizung mit hohen Pepsinaktivitäten im Magensaft zu rechnen (20, 38). Neben dem Weg über die Insulinhypoglykämie kann mit 2-Desoxy-Deglucose ein spezifischer vagaler Reiz auf den Magen ausgeübt werden (40, 131).

Bei den vorliegenden Untersuchungen konnte unter dem stimulierenden Einfluß von Histamin ein Anstieg aller drei gemessenen Sekretionsparameter beobachtet werden. Als besonders wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, daß die bei den vorliegenden Untersuchungen durchgeführte Tierpräparation der permanenten Fistelung des Magens nicht zu den bei der üblichen Shay-Präparation durch die Pylorusstenose bedingten ungenauen Sekretionsparametern führt. Dabei zeigten die Ergebnisse der histaminstimulierten Sekretion eine gute Übereinstimmung mit den Befunden von Lee (92a), wenn auch bei der Beurteilung die unterschiedliche Applikationsform und Tierpräparation beachtet werden muß. Bei der gleichzeitigen kontinuierlichen Zufuhr von Trasylol während der Histaminstimulation ließ sich kein signifikanter Unterschied der Pepsinaktivität im Magensaft feststellen. Auch die übrigen Sekretionsparameter zeigten identische Werte gegenüber der alleinigen Histaminstimulation.

In gleicher Weise wurde nach Applikation von 2-DG eine signifikante Zunahme der gemessenen Sekretionsparameter des Magens gegenüber der Basalsekretion gefunden. In Übereinstimmung mit anderen Autoren zeigte sich auch unter 2-DG-Stimulation eine rasche Zunahme des Magensaftvolumens und Salzsäure-Pepsinausschüttung (38). Im Gegensatz zur histaminstimulierten Sekretion wurde nach zusätzlicher Infusion von Trasylol unter Wirkung von 2-DG ein signifikanter Abfall der Säure-Pepsinsekre-

tion des Magens gefunden.

Nachdem bei den vorliegenden Untersuchungen kein signifikanter Unterschied der Pepsinaktivität nach Stimulation des Magens mit Histamin oder mit 2-Desoxy-Deglucose gefunden wurde, beide Pharmaca aber über einen ganz verschiedenen Wirkungsmechanismus zur Stimulation der Haupt- und Belegzellen des Magens führen, ist dieser Befund der Inhibition der 2-DG-stimulierten Magensekretion durch Trasylol nicht ohne weiteres zu erklären. Ob hier trotz des signifikanten Unterschiedes und der damit eindeutig inhibitorischen Wirkung von Trasylol auf die durch 2-DG vagal stimulierte Magensekretion zufällige Ereignisse eine Rolle spielen, muß durch weitere Tierversuche abgeklärt werden, da alle causalen Überlegungen vorerst spekulativen Charakter haben müssen. Trotzdem können die durchgeführten Untersuchungen zunächst als Hinweis gewertet werden, daß der proteolytische Enzymhibitor Trasylol neben seiner gesicherten Wirkung auf Trypsin, Chymotrypsin, Kalicrein und Plasmin (97) auch mögliche Wege der Inhibition in den Funktionsabläufen der Magensekretion aufweist. Ob Trasylol in diesem Fall in der Praxis dazu beitragen könnte, neue Wege der Behandlung des Ulcusleidens aufzuzeigen, muß zunächst unbeantwortet bleiben.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluß von Trasylol auf die Histamin- und 2-Desoxy-Deglucose stimulierte Magensekretion der Ratte untersucht.

Bei den tracheotomierten, magengefistelten und in Narkose liegenden Tieren wurde das Magensekret in Stundenfraktionen aufgefangen. Die Stimulation des Magens erfolgte mittels einem automatischen Perfusor über die V.jugularis. Die Ergebnisse zeigen nach Stimulation mit Histamin einen signifikanten Anstieg der Sekretionsparameter gegenüber der Basalsekretion. Bei gleichzeitiger Infusion von Trasylol wurde während der histaminstimulierten Sekretionsphase keine Inhibition beobachtet. Im Gegensatz dazu konnte Trasylol die Säure-Pepsinausschüttung des Magens nach vagaler Reizung der Haupt- und Belegzellen signifikant vermindern. Dieser Effekt von Trasylol auf die vagal stimulierte Magensekretion ist nicht geklärt und muß durch weitere Untersuchungen erhärtet werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Abrams G.D., Baker B.L.,
"The cytology and secretory activity of gastric zymogenic cells after ablation of ductless glands".
Gastroenterology 27:461-468, 1954

(2) Amure B.O., Ginsburg M.,
"Inhibitors of histamine catabolism and the action of gastrin in the rat".
Brit.J.Pharmacol. 23:476, 1964

(3) Anderer F.A.,
"Strukturuntersuchungen am Kallikrein-Inaktivator aus Rinderlunge."
Z.Naturforscher 20b:459-462, 1965

(4) Andersson S.,
"Inhibitory effects of hydrochloric acid in the duodenum on Gastrin stimulated gastric secretion in Heidenhainpouch dogs".
Acta Physiol.Scand. 50:105-112, 1960

(5) Antia F., Rosiere C.E., Robertson C., Grossman M.I.,
"Effect of vagotomy on gastric secretion and empty time in dogs".
Am.J.Physiol. 166:470-479, 1951

(6) Auhagen, J.,
"Verteilung und Elimination von Trasylol bei der Maus".
Diss.Med.Akad.Düsseldorf 1964

(7) Babkin B.P.,
"Secretory mechanisms of the digestive glands".
2nd edition.New York, Hoeber 1950

(8) Bachrach W.H.,
"Action of insulin hypoglycemia on motor and secretory functions of the digestive tract".
Physiol.Rev. 33 : 566-592, 1953

(9) Bachrach W.H.,
"Laboratory criteria for the completeness of vagotomy".
Am.J.Digest.Disease 7: 1071-1085, 1962

(10) Bachrach W.H.,
"On the question of a pituary-adrenal component in the gastric secretory response to insulin hypoglycemia".
Gastroenterology 44: 178-189, 1963

(11) Baker B.L., Bridgman R.M.,
"The histology of the gastrointestinal mucosa (rat) after adrenalectomy of administration of adreno-cortical hormones".
Amer.J.Anat. 94: 363-397, 1954

(12) Beaven M.A., Horokova Z., Johnson H.L., Erjavec F., Brodie B.B.,
"Selective labeling of histamine in rat gastric mucosa".
Fed.Proceedings 26: 233, 1967

(13) Beller F.K., Epstein M.D., Kaller H.,
"Distribution, half-time and placental transfer of the protease-inhibitor Trasylol".
Thrombos.Diathes Haemorrh. Stuttgart XVI: 302, 1966

(14) Blair E.L.,
"The Question of release of histamine by gastrin".
In: Gastrin, Proc. of a conference, Los Angeles, Univ.Calif. Press 1966

(15) Bock O.A., Arapakis G., Witts L.J., Richards W.C.,
"The serum pepsinogen level with special reference to the histology of the gastric mucosa".
Gut 4: 106-111, 1963

(16) Bockus H.L.,
"Gastroenterology Vol I", W.P. Saunders Philadelphia p. 425

(17) Bonfils S.,
"L'activité peptique du suc gastric humain".
Intern.Congr. Gastroenterology 1: 20-40, 1964

(18) Bonfils S.M.,
"Statistic evaluation de la correlation of acid-peptic. (k_{25}) in human gastric juice in health and disease".
Rev.francaise des étud.Clin.Biol. 13: 780-791, 1968

(19) Borg I., Borgstrom S.G.,
"Pepsin secretion and peptic ulcer".
Acta chir.Scand. 125: 352-364, 1963

(20) Bowie D.J., Vineberg A.M.,
"The selective of histamine and the effect of prolonged vagal stimulation on the cells of the gastric glands in the dog".
Quart.J.exptl.Physiol. 25: 247-257, 1935

(21) Brackney E.L., Thal A.D., Wangensteen C.H.,
"Role of duodenum in the control of gastric secretion".
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 88: 302-306, 1955

(22) Bralow S.P., Komarov S.A., Shay H.,
"Effect of total adrenalectomy on gastric secretion in chronic gastric fistula rats".
Am.J.Physiol. 206: 1309-1314, 1964

(23) Brooks F.P.,
"Insulin hypoglycemia and gastric secretion".
Am.J.Digest.Diseases 10: 737-741, 1965

(24) Brown J., Bachrach H.L.,
"Effects of 2-Desoxy-D-Glucose on blood glucose levels in rat".
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 100: 641, 1959

(25) Brown J.,
"Effects of 2-Desoxy-D-Glucose on Carboanhydrate metabolism". Review of the Literature and Studies in the rat.
Metabolism 11: 1098, 1962

(26) Burstall P. A., Schofield B.,
"Secretory effects of psychic stimulation and insulin hypoglycemia on Heidenhain gastric pouches in dogs".
J.Physiol., London 120: 383-408, 1953

(27) Code C.F.,
"Histamine and gastric secretion: a later look".
1955 - 1965
Fed.Proc. 24: 1311-1321, 1965

(28) Code C.F., Watkinson G.,
"Importance of vagal innervation in the regulatory effect of acid in the duodenum on gastric secretion of acid".
J.Physiol. London 130: 233-252, 1955

(29) Cox A.J.jr.,
"Stomach size and its relation to peptic ulcer".
Arch. Path. 54: 407, 1952

(30) Day J.J., Komarov S.A.,
"Glucose and gastric secretion".
Am.J.Dig.Diseases 6: 169-175, 1939

(31) De Klug
"Pourquoi les ferments proteolytique ne digèrentils pas l'estomac et l'intestin sur le vivant?"
Arch.Int.Physiol. 5: 297-317, 1907

(32) Demole M.,
"La prévention de la rechute ulcereuse est elle possible?"
Schweiz.Med. Wochenschrift: 93: 501, 1963

(33) De Vito, Jones T.W., Martins A.J., Nyhus, Harkins H.N.,
"Modifikation of gastric mechanism by antroneurolysis".

(34) Dragstedt L.R.,
"Peptic ulcer - an abnormality in Gastric secretion".
Am.J.Surgery 117: 143-155, 1969

(35) Dragstedt L.R., Woodward E.R., Oberhelman A.H.,
Storer E.H., Smith C.A.,
"Effect of transplantation of antrum of stomach on gastric secretion in experimental animals".
Am.J.Physiol. 165: 386-398, 1951

(36) Dragstedt L.R.,
"Gastric secretion and duodenal ulcer".
In: "Gastric secretions".
Oxford-New York 1967. Pergamon Press.

(37) Dragstedt L.R., Woodward E.R., Linares C.A., de la Rosa C., "The pathogenesis of gastric ulcer". Ann.Surgery 160: 497, 1964

(38) Duke W.W., Hirschowitz B.I., Sachs G., "Vagal stimulation of gastric secretion in man by 2-Desoxy-D-Glucose". Lancet II: 871-876, 1965

(39) Du Val M.K.jr., Merklin K., Price W.E., "The mechanism of antral regulation of gastric secretion". Ann. of Surgery 152: 410, 1960

(40) Eisenberg M.M., Emas M.D., Morton M.D., Grossman I., "Comparison of the effect of 2-DG and insulin on gastric acid secretion in dogs". Surgery 60: 111, 1966

(41) Elwin C.E., Uvnäs B., "Distribution and local release of gastrin". In: Gastrin, Proc of a conference. M.I. Grossman Los Angeles Univ.Calif.Press 1966

(42) Emas S., Fyrö B., "Antral gastrin activity in duodenal and gastric ulcers". Gastroenterology 46: 1, 1964

(43) Farmer D.A., Burke P.M., Smithwick R.H., "Observations upon peptic activity of the gastric contents in normal individuals and in patient with peptic ulcerations". Surg. Forum 4: 316-325, 1953

(44) Feinblatt J., Gelfand T., Smith G.P.,
"Gastric acid response to 2 DG in chronic fistula rats".
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 123:241, 1966

(45) Fogelson T.,
"Treatment of peptic ulcer with mucin".
J.A.M.A. 96: 673-675 (1931)

(46) Grahame G.R., Marshall J., Hirschowitz B.J.,
"2-DG and Histamine effects on gastric motility and secretion in the dog".
Am.J.Physiol. 215: 243, 1965

(47) Gillespie I.E., Grossman M.I.,
"Inhibitory effect of secretin and cholecystokinin on Heidenhain pouch responses to gastrin extract and Histamine".
Gut 5: 342-345, 1964

(48) Van Gordsenhoven G., Willkoff L., Kirshner J.B.,
"Serum and urine pepsinogen and gastric pepsin. Simultaneous analyses for 24h-periods in normal persons in patients with duodenal ulcer, gastric ulcer and achlorhydria".
Gastroenterology 34: 421-435, 1958

(49) Greenlee H.B., Longhi E.H., Guerrero J.D.,
Nelsen T.S.,
"Inhibitory effect of pancreatic secretin on gastric secretion".
Am.J.Physiol. 190: 396-402, 1957

(50) Gregory R.A., Ivy A.C.,
"Humoral stimulation of gastric secretion".
Quart.J.Exper.Physiol. 31: 111, 1941

(51) Grossman M.I.,
"Stimulation of acid secretion by distension of denervated fundic pouches in dogs".
Gastroenterology 41: 385-390, 1961

(52) Grossman M.I.,
"Integration of neural, acid, hormonal control of gastric secretion".
Physiologist 6: 349-357, 1963

(53) Grossman M.I., Robertson C.R., Ivy A.C.,
"The proof of a hormonal mechanism for gastric secretion - the humoral transmission of the distension stimulus".
Am.J.Physiol. 153: 1-9, 1948

(54) Grossman M.I., Robertson C.R.,
"Histamin and gastric secretion".
Amer.J.Physiol. 153: 447, 1948

(55) Grossman M.I.,
"Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid".
Handbook of Physiology Sect. 6 Vol. II, Alimentary canal.
Will. and Wilkins Co. Baltimore 1967

(56) Grossman M.I.,
"Secretion of acid and pepsin in response to distension of vagally innervated fundic gland area in dogs".
Gastroenterology 42: 718-721, 1962

(57) Harrison R.C., Lakey W.H., Hyde H.A.,
"The production of an acid inhibitor by the gastric antrum".
Annals of Surgery 144: 441, 1956

(58) Harper A.A., Kidd C., Scratcherdt T.,
"Vago-vagal reflex effects on gastric and pancreatic secretion and gastrointestinal motility".
J.Physiol. London 148: 417-436, 1959

(59) Hart W.,
"Methodische Fortschritte in der Ulcuschirurgie und ihre physiologische Begründung".
Münch.Med.Woschr. 4.April 1969 755-762

(59a) W.Hart, K.H.Welsch, Klempa I., Lick R.F., Schützler J.F., Balser D.,
"Die antrale Steuerung der intestinalen Sekretionsphase des Magens".
Med.Klinik 17: 790, 1969

(60) Hay L.J., Varco R.L., Code C.F., Wangensteen O.H.,
"Experimental production of gastric and duodenal ulcers in laboratory animals by intramuscular injection of histamine in beeswax".
Surg.Gynec.and Obstetrics 75: 170, 1942

(61) Henning N., Norpoth L.,
"Die Magensekretion während des Schlafes".
Deut.Arch.klin.Med. 172: 558, 1932

(62) Heyman H., Balser D., Brückner H., Hart W., Holle F., Klempa I., Lick R., Welsch K.H.,
"Methodik und Klinik der form- und funktionsgerechten Operationen des Gastro-Duodenalulcus".
Deut.Med.Woschr. 93: 754, 1968

(63) Hirschowitz B.I., London J.A., Wiggins H.S.,
"Differentialdiagnosis of gastric ulcer and cancer by a study of maximally stimulated gastric secretion".
J.Lab.Clin.Med. 50: 447-454, 1957

(64) Hirschowitz B.I.,
"Electrolytes in Human gastric secretion: Observations and a theory".
Am.J.Dig.Diseases 6: 199-228, 1961

(65) Hirschowitz B.I., Schenker S., Boyett J.D.,
"A highly active gastric secretagogue extract from a metastasis of a Zollinger-Ellison tumor".
Am.J.Dig.Diseases 8: 499-508, 1963

(66) Hirschowitz B.I.,
" Characteristics of inhibition of gastric electrolyte secretion by insulin".
Am.J.Diseases Dig. 11: 183-198, 1966

(67) Hirschowitz B.I., London I., Pollard H.M.,
"Histamine stimulation of gastric pepsin secretion".
Gastroenterology 32: 85-87, 1957

(68) Hirschowitz B.I., Sachs G.,
"Vagal gastric secretory stimulation by 2-DG".
Am.J.Physiol. 209: 452-460, 1965

(69) Hirschowitz B.I., O'Leary D.K., Marks I.N.,
"The effects of atropine on sythesis and secretion of pepsinogen in the rat".
Am.J.Physiol. 198: 108-112, 1960

(70) Hirschowitz B.I.,
"Continuing gastric secretion after insuline despite glucose injection".
Am.J.Dig.Diseases 1970

(70a) Hirschowitz B.I.,
"Secretion of Pepsinogen".
Handbook of Physiology Sect. 6 Vol II p.889

(71) Hollander F., Weinstein V.A.,
"Causes of basalsecretion of HCl in the dog".
Fed.Proc. 15: 95, 1956

(72) Holle F., Hart W.,
"Neue Wege der Chirurgie des Gastrointestinalulcus".
Med.Klinik 62: 441, 1967

(73) Holle F.,
Spezielle Magenchirurgie
Springer Verlag, Heidelberg-Berlin-New York, 1968

(74) Houck J.C.,
"The inhibition of Pepsin and peptic ulcers".
Gastroenterology 37: 196-200, 1960

(75) Hökfeld B., Hultquist G.,
"Stimulation of pancreatic islet-cells by 2-DG".
Proc.Soc.Ex.Bio.Med. 107: 66, 1961

(76) Hoseman H.,
"Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen".
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1949

(77) Huber F., Huntington C.G.,
"Gastric retention and gastric ulcer".
Amer.J.Roentgen. 60: 80, 1948

(78) Iggo A.,
"Tension receptors in the stomach and urinary bladder".
J.Phys.London 128: 593-607, 1955

(79) Ivy A.C., Bachrach W.H.,
"Physiological significance of the effect of Histamine on gastric secretion".
In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie (Herausgeb.: Farah und Eichler) Bd. 18/1 S. 810-891
Srpinger Verlag 1966

(79a) Ivy A.C., Lim R.K.S., Mc Carthy J.E.,
"Contributations to the physiol.of gastric secretion.
II.The intestinal phase of gastric secretion".
Quart.J.exp.Physiol. 15 (1925)55.

(80) Janowitz H.D., Hollander F.,
"The basal-secretion of Pepsin by the human stomach".
J.cklin.Investigation. 31: 338-340, 1952

(81) Johnson H.D.,
"Ethiology and classification of gastric ulcers".
Gastroenterology 33, 1957, 121

(82) Johnson H.L., Beaven M.A., Erjavec F., Brodie B.B.,
"Selective label and release of non Mastcell histamine".
Life Sci. 5: 115, 1966

(83) Jordan P.H.jr., Carlos de la Rosa M.D.,
"The regulatory effect of the pyloric gland area of the stomach on the intestinal phase of gastric secretion".
Surgery 56: 121, 1964

(84) Kahlson G.E., Rosengren E., Svahn D., Thunberg R.,
"Mobilisation and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion".
J.Physiol.London 174: 400, 1964

(85) Kaller H.,
"Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkungsdauer und Elimination von Trasylol".
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp. Path.Pharm. 246: 92-93, 1962

(86) Kim and Ivy,
"Prevention of experimental duodenal ulcers by feeding neutral gastric mucin".
J.A.M.A. 97: 1511-1513, 1931

(87) Konjetzny G.E.,
"Die Geschwürsbildung im Magen, Duodenum und Jejunum".
Ferd.Enke Verlag Stuttgart, 1947

(88) Kosaka T.R.K., Lim S., Ling S.M., Lin A.C.,
"On the mechanism of inhibition of gastric secretion by fat. A Gastric inhibitory agent obtained from the intestinal mucosa".
Chin.J.Physiol. 6: 107-108, 1932

(89) Kosaka T., Lim R.K.S.,
"Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion".
Proc.Soc.exper.Biol.Med. 27: 890-891, 1930

(90) Kronberger L.,
"Über pH-Veränderungen im Duodenum nach einem sauren Probetrunk".
Med.Klin., 59: 1934, 1964

(91) Laszlo J., Harlan W.R., Klein R.F., Kirshner N., Estes E.H., Bogdonoff D.M.,
"The effect of 2-DG-Infusions on lipid and carbohydrate metabolism in man".
J.Clin.Invest. 40: 171, 1961

(92) Lambert R.,
"Surgery of the digestive system in the rat".
Ch.C.Thomas Publ. Springf./I U.S.A. 1965

(92a) Lee Y.H. u. J.H. Thompson,
"Effect of anesthetic agens on maximal histamine induced gastric secretion in Shay-rat".
An.J.physiol. 213 1331, 1967

(93) Levy and Sheinfield,
"The inhibition of the proteolytic action of pepsin by sulfate-containing polysaccharides".
Gastroenterology 27: 625-628, 1954

(94) Lick R.F., Welsch K.H., Hart W., Brückner W., Bennewitz K.,
"Hypercalcämie und Magensekretion".
Z.Gastroenterologie 4: 225, 1966

(95) Linde S.,
"Studies on the stimulation mechanisms of gastric secretion".
Acta physiol.Scand.Vol. 21, Suppl. 74, 1950

(96) Lorenz W., Pfleger K.,
"Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen".
Klin.Woschr. 46: 57, 1968

(97) Marx R., Imdahl H., Haberland G.L.,
"Neue Aspekte der Trasyloltherapie. (2)"
F.K.Schattauer-Verlag Stuttgart New York

(97a) Menzies G.,
"The effect of starvation and of feeding following starvation on the pepsinogen granules of the rat's stomach".
J.Pathol.Bacteriol. 83: 475-481, 1962

(98) Misher A., Brooks F.P.,
"Electric stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat".
Am.J.Physiol. 211: 403, 1966

(100) Nyhus L.M., Lloyd M., Wiles D., Chapman M.D., Pobert V., De Vito M.D., Harkins H.N.,
"The control of gastrin release".
An experimental study, illustrating a new concept.
Gastroenterology 39: 582, 1960

(101) Oberhelman H.A., jr., Woodward E.R., Zubiran J.M., Dragstedt L.R.,
"Physiology of the gastric antrum".
Am.J.Physiol. 169: 738-748, 1952

(102) Olbe L.,
"Potentiation of sham-feeding response in Pavlov Pouchdogs by subthreshold amounts of gastrin with and without acidufication of denervated antrum".
Acta phys.Scand. 61: 244-254, 1964

(103) Olbe L.,
"Effect of resection of gastrin releasing regions on acidresponse to sham-feeding and insulin hypoglycemia in Pavlov Pouch dogs".
Acta Physiol.Scand. 62: 169-175, 1964

(104) Olbe L.,
"Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs".
Gastroenterology 44: 463-468, 1963

(105) Pavlov I.P.,
"The work of the digestive glands".
2nd Ed.Translated by W.H.Thomson London:Griffin 1910

(106) Pelikan, Santavy
"The significance of the determination of relationship between the acid and peptic constituents of stomach secretion". (Coefficient k_{25} according to Bonfils)
Deutsch.Z.Verdau.Stoffw.erk. 28: 289-294,1968

(107) Pevsner L., Grossman M.I.,
"The mechanism of vagal stimulation of gastric acid secretion".
Gastroenterology 28: 493-499, 1955

(108) Pe Thein, Schofiekd B.,
"Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham-feeding in dogs".
J.Physiol.London 148: 291-305, 1959

(109) Pincus I.J., Friedman M.H.F., Thomas J.E., Rehfuss M.E.,
"A quantitative study of the inhibitory effect of acid in the intestine on gastric secretion".
Am.J.Dig.Diseases 11: 205-208, 1944

(110) Platzer S.,
"Pathophysiologie der Ulcuskrankheit".
Wiener Med.Woschr. 3: 58-61, 1969

(111) Powell D.W., Robbins R.C., Boyett J.D., Hirschowitz B.I.,
"Evaluation of the gastric Na:H exchange mechanism using histamine and Diamox.
Am.J.Physiol. 202: 293-301, 1962

(112) v.Redwitz E.F., Fuss H.,
"Die Pathogenese des peptischen Geschwürs des Magens und der oberen Darmabschnitte".
Ferd.Enke Verlag Stuttgart 1928

(113) Rhodes J., Apsimon H.T., Lawrie J.H.,
"pH of the contents of the duodenal bulb in relation to duodenal ulcer".
Gut 7: 502, 1966

(114) Saemundson J.,
"Potassium and pepsin concentration in human gastric juice during insulin hypoglycemia".
Act.Med.Scan. 140: 159-162, 1951

(115) Schofield B.,
"Inhibition of gastrin release by acid".
In: Gastrin, Proc. of a Confer. M.I. Grossman Los Angeles Uni. Calif. Press 1966

(116) Schofield B.,
"The inhibition of pepsin output in separated gastric pouches in dogs following feeding and its correlation with motility changes".
Gastroenterology 37: 169-181, 1959

(117) Schubert G.E.,
"Das peptische Geschwür des Magens und des Zwölffingerdarmes".
1947 Wiss. Verlagsgesellschaft m.b.h. Stuttgart

(118) Shay H.,
"The pathologic physiology of gastric and duodenal ulcers".
Bull. N.Y. Acad. Med. 20: 264, 1944

(119) Singh G.B., Zaidi S.H., Krishna B.,
"Experimental peptic ulceration".
Part II. The significance of peptic activity.
Indian J. Med. Res. 46: 261-267, 1958

(120) Strubin M.J., Dyce B., Brem T., Tecimer L.B., Haverback B.J.,
"The effect of gastric secretagogues on gastric tissue histamine".
Am. J. dig. diseases 10: 901, 1965

(121) Saegesser
"Der Ulcusmagen"
Verlag Hans Huber Bern u. Stuttgart, 1966

(122) Thomas D.G., Duthie H.L.,
"Vagal test with 2-DG".
Gastroenterology 55: 550, 1968

(123) Thompson J.C., Tramontana J.A., Lerner H.J.,
Stallings J.O.,
"Physiologic scope of the antral inhibitory hormon".
Ann. of Surgery 156: 550, 1962

(124) Trautschold I., Werle E., Fritz H.,
"Zur Biochemie des Trasylol".
In.R.Gross und K.Kronberg: Neue Aspekte der Trasyloltherapie. Bericht über ein internationales Symposion in Grosse Ledder am 29./30.3.1965, Seite: 3-20

(125) Tsukamoto M.F., Herrere, Kemp D.H., Emas G.D.,
Woodwart E.R., Eisenberg M.M.,
"Effect of vagal stimulation by 2-DG and insulin on gastric motility in the dog".
Ann.Surgery 165: 605-608, 1967

(126) Uvnäs B.,
"The effect of atropine, acetylcholine, eserin,
Di-isopropyl-fluorphosphate on gastric secretions in cats".
Acta Physiol.Scand. 15: 427-437, 1948

(127) Uvnäs B.,
"Gastrin und Vagus".
Gastroenterology 56: 812-815, 1969

(128) Uvnäs B.,
"The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion".
Univ. of Lund
Acta Physiol.Scand. Vol. 4, Suppl. VIII, 1942

(129) Vineberg A.M.,
"The activation of different element of the gastric secretion by variation of vagal stimulation".
Am.J.Physiol. 96: 363-371, 1931

(130) Weiss A., Sciales W.J.,
"The effect of tolbutamide on human basal gastric secretion".
Ann.Int.Med. 55: 406-415, 1961

(131) Welsch K.H., Klempa J., Balser D., Hart W.,
"Wirkung der 2-DG auf die Magensekretion. Untersuchungen an der pyloruslegierten Ratte.
Z.Gastroenterologie 7: 457-463, 1969

(132) Wilhelmij C.M., Mc.Carthy H.H., Hill F.C.,
"Acid Inhibition of the intestinal and intragastric chemical phases of gastric secretion".
Am.J.Physiol. 118: 766-774, 1937

(133) Wilhelmij C.M., Mc.Carthy H.H., Hill F.C.,
"Acid inhibition and the cephalic (psychic) phase of gastric secretion".
Am.J.Physiol. 120: 619-623, 1937

(134) Wilhelmij C.M., Neigus I., Hill F.C.,
"Studies on the regulation of gastric acidity".
Am.J.Physiol. 106: 381-397, 1933

(135) Wilhelmij C.M., O'Brien F.T., Hill F.C.,
"The inhibitory influence of the acidity of the gastric contents on the secretion of acid by the stomach".
Am.J.Physiol. 115: 429-440, 1936

(136) Wormsky K.G., Grossman M.I.,
"Inhibition of gastric secretion by secretin and by endogenous acid in the duodenum".
Gastroenterology 47: 72-81, 1964

(137) Woodward E.R., Lyon E.J., Landor J., Dragstedt L.R.,
"The physiology of the gastric antrum. (Experimental studies on isolated antral pouches in dogs.
Gastroenterology 27: 766, 1954

(138) Moore W.E.,
"Determination of pH by the glass electrode: pH-meter calibration for gastric analysis".
Gastroenterology. 54: 501, 1968

Lebenslauf

Mein Name ist Günter Proisl. Ich wurde am 17.3.1945 in Falkenau/ Sudetenland als Sohn des Schlossers Georg Proisl und seiner Ehefrau Elleonora geboren. Im Juni 1945 mußten meine Eltern ihre Heimat auf militärische Anordnung hin verlassen und wurden in Schongau/Obb. angesiedelt. Daselbst besuchte ich von 1951 bis 1956 die Kath.Knabenvolksschule. Anschließend wechselte ich auf die Oberrealschule mit Gymnasium in Weilheim/Obb., wo ich im Juni 1965 nach neun Schuljahren die Reifeprüfung bestand. Im November des gleichen Jahres nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Nach absolviertem Staatsexamen im Juni 1971 wechselte ich meinen Wohnsitz und zog nach Berlin, wo ich zur Zeit an verschiedenen Kliniken meine Medizinalassistentenzeit ableiste.